



Penuaan Dini Kulit Etiopatogenesis dan Implikasi Klinis

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venerologi
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka Sistemik Penulis



M. Yulianto Listiawan

Penuaan Dini Kulit
Etiopatogenesis dan
Implikasi Klinis

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Penuaan Dini Kulit Etiopatogenesis dan Implikasi Klinis

Dr. M. YULIANTO LISTIAWAN, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV



Penuaan Dini Kulit Etiopatogenesis dan Implikasi Klinis

M. Yulianto Listiawan

e-ISBN 978-602-473-794-8 (PDF)

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Anas Abadi)
Layout (Catur Agung Cahyo Utomo)
AUP (1151/12.21)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Perubahan degeneratif dan metabolisme yang terjadi di seluruh lapisan kulit selama proses penuaan, menyebabkan kerentanan terhadap berbagai macam kondisi dermatologis meskipun sebagian besar penelitian tentang perubahan kulit seiring bertambahnya usia berfokus pada aspek estetika yang tidak diinginkan dari kulit yang menua, kerusakan kulit yang berhubungan dengan usia lebih dari sekedar masalah kosmetik, serta memengaruhi kualitas hidup. Memahami mekanisme yang mendasari proses penuaan pada kulit sangat penting dalam memberikan tata laksana dan menggunakan modalitas intervensi yang efektif dan aman bagi pasien.

Buku ini terdiri atas 5 Bab, dengan pokok bahasan menggali lebih dalam terkait penuaan dini kulit, terutama pada etiologi dan mekanisme yang mendasarinya untuk memahami strategi tata laksana yang digunakan dalam memberikan pelayanan yang terbaik bagi pasien. Pengetahuan mengenai patofisiologi penyakit kulit terkait usia serta tindakan pencegahan untuk menghindari kerusakan kulit adalah langkah pertama menuju penuaan yang sehat. Dengan adanya kemajuan dalam berbagai penelitian yang menjelaskan patogenesis dan mekanisme dalam penuaan kulit, membuka peluang pemahaman yang lebih dalam untuk mempelajari tata laksana untuk peremajaan kulit.

Tulisan yang terdapat di dalam buku ini merupakan hasil dari kajian implementasi klinis yang sebagian besar berdasarkan riset penulis bersama tim lakukan agar dapat digunakan untuk pelayanan pada pasien. Buku ini ditulis dengan harapan dapat memberikan referensi kepada para sejawat, khususnya Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi, baik yang berprofesi sebagai dosen, praktisi, maupun keduanya dengan sumber utama riset dasar, riset klinis, dan riset pustaka sistematis penulis.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada seluruh staf Departemen Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, seluruh pengurus Pusat PERDOSKI dan Kolegium, juga kepada yang berkontribusi dalam penulisan buku ini (dr. Evy Ervianti, Sp.KK(K); Prof. Dr. dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, Sp.KK(K); dr. Astindari, Sp.KK; dr. Putri Hendria Wardhani, Sp.KK; dr. Indah Purnamasari; dr. Faradillah Mutiani) serta guru besar, senior, sejawat, PPDS, dokter muda, dan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo atas kontribusinya pada riset dan pelayanan pasien yang menjadi modal utama dalam penyusunan buku ini. Tak lupa saya ucapkan terima kasih kepada Airlangga University Press atas dukungan pada penerbitan buku ini.

Penulis berharap semoga buku ini dapat bermanfaat untuk para sejawat dalam mengeksplorasi etiopatogenesis, manifestasi klinis penuaan dini kulit, serta sebagai keluaran dapat memberikan implikasi klinis dengan tata laksana yang komprehensif bagi pasien.

Surabaya, Agustus 2021

Dr. M. Yulianto Listiawan, dr. Sp.KK(K), FINSDV., FAADV

DAFTAR ISI

1	PRAKATA	v
	DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	ix
	DAFTAR SINGKATAN	xii
1	PENUAAN DINI KULIT	
	Pendahuluan	1
	Penuaan Dini Kulit	3
	Kesimpulan	19
	Tindak Lanjut	20
	Referensi	20

2 MEKANISME PENUAAN DINI KULIT

Pendahuluan	23
Mekanisme Penuaan Dini Kulit	24
Kesimpulan	44
Tindak Lanjut	45
Referensi	45

3 PILIHAN TERAPI PENUAAN DINI KULIT

Pendahuluan	49
Pilihan Terapi Penuaan Dini Kulit	50
Kesimpulan	72
Tindak Lanjut	73
Referensi	73

4 PENGGUNAAN PRODUK METABOLIT SEL PUNCA DALAM TERAPI PENUAAN DINI KULIT

Pendahuluan	77
Penggunaan Produk Metabolit Sel Punca dalam Terapi Penuaan Dini Kulit	78
Kesimpulan	92
Tindak Lanjut	92
Referensi	93

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1.1	Studi literatur penuaan dini kulit.	3
Tabel 1.2	Perubahan morfologis dan fungsional pada kulit yang menua secara intrinsik.	13
Tabel 1.3	Perubahan morfologis dan fungsional pada kulit yang menua secara ekstrinsik.	14
Tabel 1.4	Perubahan fisiologis kulit terkait usia.	17
Tabel 2.1	Studi Literatur Mekanisme Penuaan Dini Kulit	24
Tabel 2.2	Patomekanisme penuaan.	37
Tabel 2.3	Gambaran klinis dan histologis kulit yang mengalami <i>photoaging</i> dan mekanisme molekuler terkait.	42
Tabel 3.1	Studi literatur pilihan terapi penuaan dini kulit.	51

Tabel 3.2	Bahan aktif tabir surya yang disetujui oleh FDA.	56
Tabel 3.3	Kriteria utama tabir surya topikal untuk fotoproteksi harian.	56
Tabel 3.4	Karakteristik laser untuk peremajaan kulit.	64
Tabel 4.1	Studi literatur Penggunaan Produk Metabolit Sel Punca dalam Terapi Penuaan Dini Kulit.	79
Tabel 4.2	Evaluasi Janus untuk Menilai Efektivitas Metabolit Sel Punca pada Kulit.	86
Tabel 4.3	Evaluasi Janus pada Penggunaan AMSC-MP dan Laser CO ₂ Fraksional.	88
Tabel 4.4	Evaluasi Janus pada AMSC-MP dengan vitamin E dan Laser Fraksional CO ₂ .	90
Tabel 4.5	Evaluasi Janus pada AMSC-MP dengan Vitamin C dan Laser Fraksional CO ₂ .	91
Gambar 1.1	Proses Penuaan Dini.	6
Gambar 1.2	Anatomi Kulit.	7
Gambar 1.3	Lapisan Kulit Epidermis.	9
Gambar 1.4	<i>Pilosebaceous Unit</i> .	10
Gambar 2.1	Ilustrasi skematis perubahan fibroblas, kolagen, dan serat elastis dalam proses penuaan kulit.	31
Gambar 2.2	Dampak UVA, UVB, dan merokok pada penuaan kulit.	33
Gambar 2.3	Gambaran skematis dari perubahan biokimia utama dan jalur sinyal yang terlibat dalam pembentukan kulit yang menua secara intrinsik dan ekstrinsik.	34
Gambar 2.4	Fibroblas kulit dan <i>cellular senescence</i> .	38
Gambar 2.5	<i>Remodelling</i> matriks ekstraseluler pada penuaan secara intrinsik dan ekstrinsik.	41
Gambar 3.1	Efek penggunaan laser fraksional ablatif.	69
Gambar 3.2	Perbandingan efektivitas teknik <i>laser resurfacing</i> untuk peremajaan kulit.	71
Gambar 4.1	Penurunan kadar IL-12 di kelompok <i>peripheral blood mononuclear cell</i> (PBMC) dan <i>mesenchymal stem cell</i> (MSC).	83

Gambar 4.2	Penurunan kadar IFN- γ pada kelompok <i>peripheral blood mononuclear cell</i> (PBMC) dan <i>mesenchymal stem cell</i> (MSC).	84
Gambar 4.3	(A) Apoptosis sel dalam sampel kontrol; (B) Apoptosis sel dalam sampel yang diterapi dengan metabolit sel induk.	84
Gambar 4.4	Sel setelah pewarnaan imunohistokimia menggunakan: (A) Hsp70 (B) p53 (C) caspase-3.	85

DAFTAR SINGKATAN

AMSC-MP	<i>Amniotic Membrane Stem Cell-metabolite product</i>
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
ECM	<i>Extracellular matrix</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
Er:YAG	<i>Erbium-doped yttrium aluminium garnet</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GF	<i>Growth Factor</i>
HRT	<i>Hormone replacement therapy</i>
IPL	<i>Intense Pulsed Light</i>
LADD	<i>Laser-Assisted Drug Delivery</i>

MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MEND	<i>Micro Epidermal Necrotic Debris</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
MSC	<i>Mesenchymal stem cell</i>
MTZ	<i>Micro Thermal Zones</i>
PAF	<i>Platelet Activation Factor</i>
PBMC	<i>Peripheral blood mononuclear cell</i>
PDL	<i>Pulsed Dye Laser</i>
RF	<i>Radiofrequency</i>
RFM	<i>Radiofrequency microneedling</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF-β	<i>Transforming growth factor-β</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor (TNF-α)</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENUAAN DINI KULIT

PENDAHULUAN

Jumlah populasi dunia untuk orang dewasa berusia 60 tahun atau lebih meningkat secara signifikan secara global.¹ Lebih penting lagi, populasi berusia 60 tahun ke atas tumbuh lebih cepat daripada semua kelompok usia yang lebih muda.¹ Tren ini awalnya terlihat di negara-negara berpenghasilan tinggi, namun baru-baru ini, penuaan progresif menjadi jelas di tempat lain. Pada tahun 2050, semua wilayah di dunia kecuali Afrika akan memiliki hampir seperempat atau lebih dari populasi mereka yang berusia 60 tahun atau lebih.² Jumlah lansia di dunia diproyeksikan menjadi 1,4 miliar pada tahun 2030, 2,1 miliar pada tahun 2050, dan bahkan 3,1 miliar pada tahun 2100.²

Secara historis, peningkatan harapan hidup yang luar biasa pada awalnya dikaitkan dengan keberhasilan pengelolaan berbagai penyakit menular melalui peningkatan organisasi dan ketersediaan sarana publik seperti sistem perawatan kesehatan, metode sanitasi, desinfektan, vaksinasi, dan penggunaan antimikroba.¹ Hal ini juga terutama dicapai melalui penurunan angka kematian terutama pada masa kanak-kanak dan persalinan. Kemudian, peningkatan lain dari harapan hidup dicapai pada orang dewasa dengan pilihan baru dalam pengobatan penyakit tidak menular, termasuk penyakit kardiovaskular, gangguan metabolisme, dan keganasan.¹

Dengan meningkatnya harapan hidup manusia secara global, didapatkan bukti bahwa aspek dermatologi dan dampak pada morbiditas serta mortalitas penyakit kulit juga terpengaruh, yaitu didapatkan sejumlah besar kondisi kulit non-malignan, termasuk psoriasis, dermatofitosis, dan ulkus decubitus yang lebih banyak ditemui pada populasi *elderly*.³ Peningkatan beban ini dimungkinkan untuk diukur dengan menggunakan disabilitas yang disesuaikan tahun hidup atau *Disability Adjusted Life Years* (DALY).⁴ Keganasan kulit, termasuk melanoma, juga meningkat dengan bertambahnya usia.⁵ Populasi lansia lebih mungkin untuk berkembang, misalnya kanker kulit dan peningkatan usia mungkin merupakan faktor risiko yang secara negatif memengaruhi hasil kanker kulit.⁶ Khususnya, Tingkat DALY terkait kanker terjadi pada individu yang lebih dari 70 tahun.⁴

Berdasarkan data tersebut, menjadikan penuaan, khususnya penuaan kulit, merupakan topik yang semakin penting. World Health Organization mendesak bahwa setiap manusia “harus memiliki kesempatan untuk panjang umur dan hidup sehat” dan bahwa “setiap orang dapat mengalami penuaan yang sehat.”⁷ Penelitian dermatologis dan pendidikan klinis di bidang dermatologi harus secara bermakna fokus pada tantangan dan peluang yang diwakili oleh penuaan. Meskipun sebagian besar penelitian tentang perubahan kulit seiring bertambahnya usia berfokus pada aspek estetika yang tidak diinginkan dari kulit yang menua, kerusakan kulit yang berhubungan dengan usia lebih dari sekedar masalah kosmetik. Meskipun kematian akibat penyakit kulit terutama terbatas pada melanoma, gangguan dermatologis ada di mana-mana pada *elderly* dengan dampak signifikan pada kualitas hidup.⁸

PENUAAN DINI KULIT

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai penuaan dini kulit. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut.

Tabel 1.1 Studi literatur penuaan dini kulit.

No.	Peneliti	Penelitian
1.	Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B, et al., 2019	Skin aging: the dermal perspective. <i>Clin Dermatol.</i> 2019;37(4):326-335. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.04.005
2.	Listiawan MY, 2013	Laser for skin rejuvenation. PKB Perdoski. 2013
3.	Zhang S, Duan E., 2018	Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. <i>Cell Transplant.</i> 2018;27(5):729-738. doi:10.1177/0963689717725755
4.	Kazanci A, Kurus M, Atasever A., 2017	Analyses of changes on skin by aging. <i>Ski Res Technol.</i> 2017;23(1):48-60. doi:10.1111/srt.12300
5.	Sveikata K, Balciuniene I, Tutkuvienė J., 2011	<i>Factors Influencing Face Aging. Literature Review.</i> Vol 13.; 2011
6.	Addor FAS., 2018	Beyond photoaging: Additional factors involved in the process of skin aging. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol.</i> 2018;11:437-443. doi:10.2147/CCID.S177448
7.	Makrantonaki E, Zouboulis CC., 2007	The skin as a mirror of the aging process in the human organism - State of the art and results of the aging research in the German National Genome Research Network 2 (NGFN-2). <i>Exp Gerontol.</i> 2007;42(9):879-886. doi:10.1016/j.exger.2007.07.002
8.	Khavkin J, Ellis DAF., 2011	Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. <i>Facial Plast Surg Clin North Am.</i> 2011;19(2):229-234. doi:10.1016/j.fsc.2011.04.003
9.	Mendelson B, Wong C-H., 2013	SECTION I Aesthetic Surgery of the Face 6 Bryan Mendelson and Chin-Ho Wong. Published online 2013:78-92.e3
10.	Yousef H, Sharma S., 2021	<i>Anatomy, Skin (Integument), Epidermis.</i> StatPearls Publishing; 2018. Accessed June 28, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262154

No.	Peneliti	Penelitian
11.	Russell-Goldman E, Murphy GF, 2020	The Pathobiology of Skin Aging: New Insights into an Old Dilemma. <i>Am J Pathol.</i> 2020;190(7):1356-1369. doi:10.1016/j.ajpath.2020.03.007
12.	Jafferany M, Huynh T V., Silverman MA, Zaidi Z., 2012	Geriatric dermatoses: A clinical review of skin diseases in an aging population. <i>Int J Dermatol.</i> 2012;51(5):509-522. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05311.x
13.	Hashizume H., 2004	Skin aging and dry skin. <i>J Dermatol.</i> 2004;31(8):603-609. doi:10.1111/j.1346-8138.2004.tb00565.x
14.	Listiawan MY, 2018	Prevention and Treatment of Aging Face in Geriatric. PKB Perdoski. 2018
15.	Listiawan MY, 2019	Laser untuk Terapi Photoaging. PIT Medan. 2019
16.	Fisher GJ, Quan T, Purohit T, et al., 2009	Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. <i>Am J Pathol.</i> 2009;174(1):101-114. doi:10.2353/ajpath.2009.080599
17.	Ghosh K, Capell BC., 2016	The Senescence-Associated Secretory Phenotype: Critical Effector in Skin Cancer and Aging. <i>J Invest Dermatol.</i> 2016;136(11):2133-2139. doi:10.1016/j.jid.2016.06.621
18.	Varani J, Dame MK, Rittie L, et al., 2006	Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. <i>Am J Pathol.</i> 2006;168(6):1861-1868. doi:10.2353/ajpath.2006.051302
19.	Farage MA, Miller KW, Eisner P, Maibach HI., 2008	Functional and physiological characteristics of the aging skin. <i>Aging Clin Exp Res.</i> 2008;20(3):195-200. doi:10.1007/BF03324769
20.	Vashi NA, De Castro Maymone MB, Kundu R V., 2016	Aging differences in ethnic skin. <i>J Clin Aesthet Dermatol.</i> 2016;9(1):31-38. Accessed June 28, 2021. / pmc/articles/PMC4756870/
21.	Rawlings A V., 2006	Ethnic skin types: Are there differences in skin structure and function? In: <i>International Journal of Cosmetic Science.</i> Vol 28. Int J Cosmet Sci; 2006:79-93. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00302.x

No.	Peneliti	Penelitian
22.	Durai PC, Thappa DM, Kumari R, Malathi M.,	Aging in elderly: Chronological versus photoaging. <i>Indian J Dermatol.</i> 2012;57(5):343-352. doi:10.4103/0019-5154.100473

Definisi Penuaan Kulit

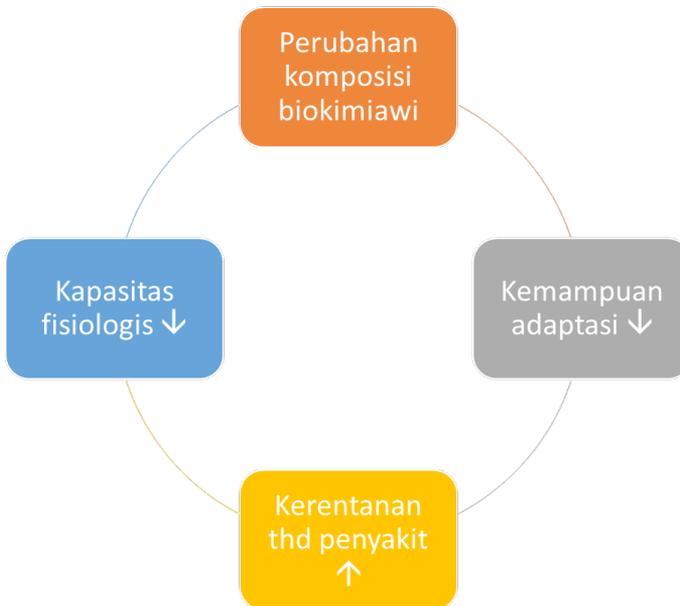
Penuaan adalah proses penurunan fungsi dan kapasitas organ tubuh secara progresif seiring usia yang terjadi akibat interaksi antara faktor genetik dan lingkungan.⁹ Penuaan organ dimulai sejak seseorang dilahirkan, tidak terkecuali kulit.¹⁰ Sebagai organ tubuh yang paling bervolume, kulit menunjukkan tanda penuaan yang jelas dan terlihat ketika seseorang menjadi tua.¹⁰ Oleh karena itu, bagi banyak orang, terutama wanita, sejumlah besar pengeluaran sehari-hari dihabiskan oleh kosmetik dan obat-obatan untuk mencegah penuaan dini atau mengembalikan peremajaan kulit.¹¹ Kebutuhan kosmetik yang besar ini terus mendorong penelitian tentang penuaan kulit dan perawatannya.

Penuaan adalah proses yang berkelanjutan. Secara umum, sangat sulit untuk mengukur penuaan secara tepat, karena dianggap sebagai rangkaian kompleks, perubahan fisiologis dan struktural yang terjadi dari waktu ke waktu. Perubahan ini diwakili oleh keragaman luas kesehatan dan keadaan fungsional yang dialami oleh *elderly*. Kisaran perubahan ini pada kelompok usia yang lebih tua sangat individual. Keberagaman ini merupakan ciri dari usia manusia yang lebih tua.¹

Baik faktor internal maupun eksternal dapat memengaruhi timbulnya perubahan terkait usia. Jenis penuaan intrinsik (kronologis) dan ekstrinsik (diinduksi oleh lingkungan) dilakukan melalui mekanisme dan jalur yang berbeda, namun efeknya sinergis bagi setiap individu. Mekanisme berbeda yang digunakan bahkan dapat mengakibatkan perubahan struktural dan fungsional yang berbeda pada organ yang terkena, termasuk kulit.

Seperti semua organ, kulit mengalami penurunan morfologis dan fisiologis yang progresif seiring waktu. Namun pada kulit, kerusakan ini ditingkatkan oleh berbagai kerusakan lingkungan kumulatif dari cedera fisik, kimia, dan mekanis, khususnya pada area tubuh yang sering terpapar dengan kondisi eksternal, seperti wajah, leher, dan tangan, dan paparan berlebih pada area

ini dapat menyebabkan kulit menua sebelum waktunya.¹² Di antara faktor-faktor ekstrinsik, efek radiasi matahari pada kesehatan kulit diduga sebagai penyebab utama dan telah dicirikan dengan baik.¹³ Di luar faktor kerusakan akibat sinar matahari, faktor lain seperti merokok dan polusi atmosfer juga telah dipelajari dan dipertimbangkan dalam penuaan ekstrinsik.¹⁴ Penuaan di daerah yang tidak terpapar terutama dikaitkan dengan faktor intrinsik seperti genetika dan perubahan lingkungan endokrin dan mencerminkan proses degradasi seluruh organisme.¹⁵



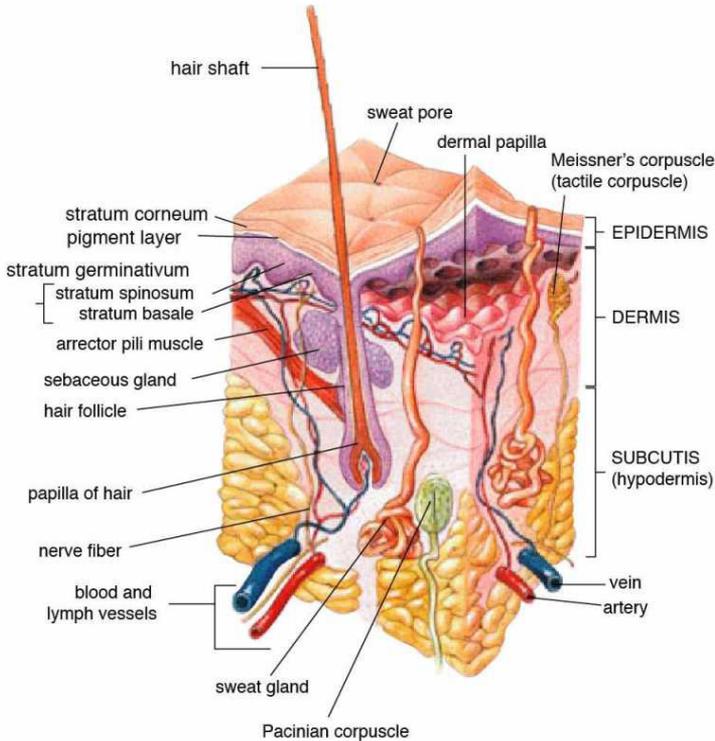
Gambar 1.1 Proses Penuaan Dini.⁹

Anatomi Kulit

Kulit adalah organ kompleks yang menutupi seluruh permukaan tubuh.¹⁶ Kulit memberikan perlindungan fisik yang protektif antara tubuh dan lingkungan, mencegah kehilangan air dan elektrolit, mengurangi penetrasi dengan bahan kimia, dan melindungi terhadap mikroorganisme patogen. Kulit juga sangat penting dalam regulasi suhu tubuh dan memberikan pengawasan imunologis, serta terdiri atas saraf sensorik, otonom, dan reseptor sensorik

yang mendeteksi rangsangan yang masuk dari sentuhan, getaran, tekanan, suhu, rasa sakit, dan gatal.¹⁶

Kulit merupakan komponen penting dari estetika. Perubahan kulit yang terkait dengan penuaan kronologis atau *photoaging*, seperti kerutan, *laxity*, dan perubahan pigmentasi, mendorong pasien untuk mencari prosedur kosmetik untuk meningkatkan penampilan kulit.¹⁶



Gambar 1.2 Anatomi Kulit.¹⁸

Kulit tersusun menjadi tiga lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (Gambar 1.2). Struktur halus kulit menunjukkan variasi regional yang cukup besar dalam ketebalan epidermis dan dermal, distribusi pelengkap epidermal, dan kandungan melanosit. Kulit tidak berbulu berada pada telapak tangan dan telapak kaki, sedangkan kulit yang berambut menutupi seluruh tubuh.¹⁶

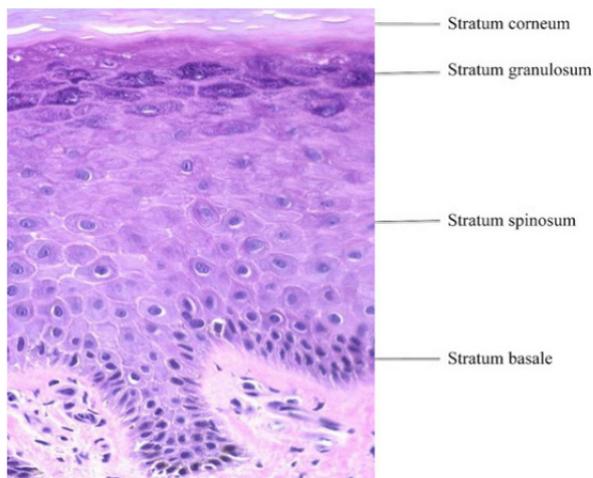
Epidermis adalah lapisan kaya sel yang terutama terdiri atas keratinosit yang berdiferensiasi dan sejumlah kecil pigmen yang memproduksi melanosit dan *antigen-presenting Langerhans cells*.¹⁷ Epidermis normal terdiri atas *stratified squamous epithelium* yang mengalami pembaruan terus-menerus.¹⁶ Sel utama dalam epidermis adalah keratinosit yang berasal dari ektodermal, membentuk sekitar 95% dari sel-sel epidermis.¹⁶ Saat keratinosit bergerak secara progresif dari perlekatannya ke membran basal ke permukaan kulit, akan membentuk beberapa lapisan epidermis yang berbeda secara morfologis, yaitu stratum basal atau stratum germinativum, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum.¹⁶ Pada telapak tangan dan telapak kaki, lapisan tambahan, stratum lucidum, dapat diidentifikasi berada antara stratum korneum dan stratum granulosum.¹⁶ Jenis sel lain yang ditemukan di epidermis termasuk melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel.

Ketebalan setiap lapisan kulit bervariasi tergantung pada daerah tubuh dan dikategorikan berdasarkan ketebalan lapisan epidermis dan dermal. Stratum basal, juga dikenal sebagai stratum germinativum adalah lapisan terdalam, dipisahkan dari dermis oleh membran basal (lamina basal) dan melekat pada membran basal oleh hemidesmosom.¹⁸ Sel-sel yang ditemukan pada lapisan ini berbentuk kuboid hingga kolumnar sel punca yang aktif secara mitosis terus-menerus untuk memproduksi keratinosit.¹⁸ Lapisan ini juga mengandung melanosit. Stratum spinosum, terdiri atas 8–10 lapisan sel, juga dikenal sebagai lapisan sel duri mengandung sel polihedral tidak beraturan dengan proses sitoplasma, memanjang ke luar dan terhubung ke sel tetangga dengan desmosom.¹⁸ Sel dendritik dapat ditemukan pada lapisan ini. Stratum granulosum, terdiri atas 3–5 lapisan sel, mengandung sel berbentuk berlian dengan butiran keratohyalin dan butiran pipih.¹⁸ Granula keratohyalin mengandung prekursor keratin yang akhirnya beragregasi, berikatan silang, dan membentuk *bundles*. Butiran pipih mengandung glikolipid yang disekresikan ke permukaan sel dan berfungsi sebagai lem, menjaga sel tetap menempel.¹⁸ Stratum lucidum, terdiri atas 2–3 lapisan sel, terdapat pada kulit yang lebih tebal di telapak tangan dan telapak kaki, merupakan lapisan tipis bening yang terdiri atas eleidin yang merupakan produk transformasi keratohyalin.¹⁸ Lapisan paling atas adalah stratum korneum yang memiliki 20–30 lapisan sel, terdiri atas keratin dan sisik tanduk yang terbuat dari keratinosit mati, yang dikenal sebagai sel skuamosa berinti.¹⁸ Ketebalan pada lapisan ini

sangat bervariasi. Di dalam lapisan ini, keratinosit yang mati mengeluarkan defensin yang merupakan bagian dari pertahanan imun pertama.¹⁸

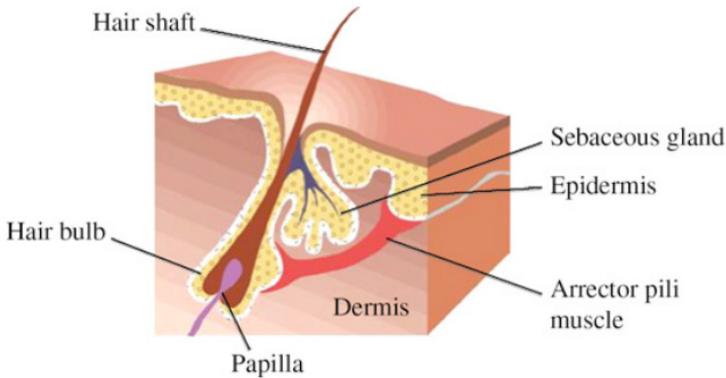
Keratinosit berasal dari lapisan basal, menghasilkan keratin, dan bertanggung jawab untuk pembentukan penghalang air epidermis dengan membuat dan mensekresi lipid.¹⁸ Keratinosit juga mengatur penyerapan kalsium dengan aktivasi prekursor kolesterol oleh sinar ultraviolet B (UVB) untuk membentuk vitamin D.¹⁸ Melanosit berasal dari sel *neural crest*, terutama berfungsi untuk memproduksi melanin, yang bertanggung jawab atas pigmen kulit.¹⁸ Melanin ditemukan di antara sel-sel stratum basal dan menghasilkan melanin. Sinar UVB merangsang sekresi melanin yang melindungi terhadap radiasi UV, bertindak sebagai tabir surya bawaan.¹⁸

Sel Langerhans, sel dendritik, adalah pelindung lini pertama kulit dan memainkan peran penting dalam presentasi antigen.¹⁸ Sel-sel ini membutuhkan pewarnaan khusus untuk divisualisasikan dan terutama ditemukan di stratum spinosum. Sel-sel ini berasal dari mesenkim, berasal dari sel punca positif CD34 sumsum tulang dan merupakan bagian dari sistem fagositik mononuklear.¹⁸ Sel Merkel adalah sel epidermis termodifikasi berbentuk oval yang ditemukan di stratum basalis, tepat di atas membran basal.¹⁸ Sel-sel ini memiliki fungsi sensorik sebagai mekanoreseptor untuk sentuhan ringan, dan paling banyak terdapat di ujung jari, meskipun juga ditemukan di telapak tangan, telapak kaki, mulut, dan mukosa genital.¹⁸



Gambar 1.3 Lapisan Kulit Epidermis.¹⁶

Epidermal appendages adalah struktur epitel khusus yang terletak terutama di dermis dan hipodermis, tetapi terhubung ke epidermis.¹⁶ Folikel pilosebacea, kelenjar keringat, dan kelenjar apokrin termasuk dalam struktur ini yang memainkan peran penting dalam fase epitelisasi penyembuhan luka. Unit *pilosebaceous* terdiri atas rambut, folikel rambut, kelenjar sebacea, dan otot *arrector pili* (Gambar 1.4) yang didistribusikan ke seluruh integumen dan tidak ada pada telapak tangan, telapak kaki, dan bagian dari alat kelamin.¹⁶



Gambar 1.4 *Pilosebaceous Unit.*¹⁶

Pertumbuhan rambut menunjukkan pola siklus. Anagen adalah fase pertumbuhan ketika sel-sel matriks rambut membelah dengan cepat.¹⁶ Katagen adalah fase *involutional* ketika pembelahan sel berhenti, matriks rambut regresi, papila retraksi ke tingkat penyisipan otot *arrector pili*, dan nutrisi kapiler berkurang.¹⁶ Selama fase istirahat, yang dikenal sebagai telogen, folikel rambut terlepas dari papila dan berkontraksi, kemudian rontok.¹⁶ Rambut pada fase anagen rentan terhadap kerusakan oleh laser, oleh karena itu perawatan *hair removal* berulang diperlukan untuk mengatasi folikel baru yang masuk ke fase anagen.¹⁶ Seiring bertambahnya usia, laju pertumbuhan rambut menurun dan ketebalan rambut berkurang. Rambut berubah muncul sebagai akibat dari penurunan produksi melanin dalam matriks rambut.¹⁶

Kelenjar *sebaceous* terdapat pada hampir semua bagian tubuh, kecuali telapak tangan dan telapak kaki, dengan densitas tertinggi ditemukan di wajah.¹⁶ Kelenjar ini terdiri atas lapisan luar sel basal dan beberapa lapisan

sebosit yang mengandung lipid. Sebosit hancur menuju pusat kelenjar, sehingga membentuk sebum, yang bermuara ke folikel rambut melalui saluran pendek.¹⁶ Sebum menyediakan emolien untuk rambut dan kulit. Sekresi kelenjar sebaceous berada di bawah pengaruh hormon androgen.¹⁶

Kelenjar ekrin merupakan kelenjar keringat utama pada manusia dan berperan penting dalam proses termoregulasi. Setiap kelenjar ekrin terdiri atas tiga bagian, yaitu *secretory coiled gland*, *dermal duct*, dan *intraepidermal spiral duct*, yang dikenal sebagai *acrosyringium*.¹⁶ Kelenjar sekretorik terletak di dalam dermis atau di persimpangan dermal-hipodermal. Dengan bertambahnya usia, jumlah, dan fungsi kelenjar keringat ekrin berkurang.¹⁶

Kelenjar apokrin terbentuk sebagai hasil dari unit *pilosebaceous*. Tidak seperti kelenjar ekrin, kelenjar apokrin terutama berada di aksila dan di daerah anogenital. Kelenjar apokrin juga ditemukan di area lain dari tubuh, seperti saluran pendengaran eksternal, kelopak mata, dan payudara.¹⁶ Kelenjar apokrin menghasilkan sekresi dengan *decapitation*, suatu proses bagian apikal sitoplasma sel sekretorik terjepit dan memasuki lumen kelenjar.¹⁶ Keringat apokrin awalnya tidak berbau, namun dapat menimbulkan bau ketika bersentuhan dengan flora bakteri di permukaan kulit.¹⁶

Dermal-epidermal junction adalah membran basal yang disintesis oleh keratinosit basal dan fibroblas dermal. Bagian ini berfungsi sebagai dukungan mekanis untuk adhesi dermis ke epidermis dan sebagai penghalang bahan kimia dan sel.¹⁶ Lapisan atas mengandung membran sel keratinosit basal dan hemidesmosomnya.¹⁶ Filamen sitoskeletal berjalan melalui sel basal dan masuk ke dalam hemidesmosom. Lapisan berikutnya adalah lamina lucida, yang dilalui oleh *anchoring filaments*, dan terletak di atas lamina densa. Lapisan lamina sub-basal adalah zona berfilamen yang terutama terdiri atas *anchoring fibrils*, yang berfungsi untuk mempertahankan epidermis dan *dermal-epidermal junction* ke dermis.¹⁶

Dermis adalah lapisan luar dari fasia superfisial struktural dan sebagian besar terdiri atas matriks ekstraseluler yang disekresikan oleh fibroblas.¹⁷ Kolagen tipe I adalah protein yang paling melimpah dalam dermis. Jenis kolagen lainnya (III, V, VII) seperti elastin, proteoglikan, dan fibronektin hadir dalam jumlah yang lebih kecil. Dermis terdiri atas dua regio, yaitu bagian atas adalah dermis papiler, dan bagian bawah adalah dermis retikuler. Dermis papiler terdiri atas kumpulan kolagen, serat elastis, fibrosit, pembuluh darah,

dan ujung saraf yang tersusun longgar.¹⁶ Dermis retikuler mengandung serat kolagen padat, serat elastis lebih tebal, bagian dalam pelengkap epidermis, dan jaringan pembuluh darah dan saraf.¹⁶ Pleksus vaskular merupakan komponen penting dari dermis.¹⁷

Serat elastis bertanggung jawab untuk mengembalikan kulit ke konfigurasi normal setelah deformasi dan meluas dari lamina densa di *epidermal-dermal junction* ke dermis retikuler.¹⁶ Serat elastis tipis di dermis papiler, tetapi menjadi lebih tebal dan lebih berorientasi horizontal di dermis retikuler.¹⁶ Serat retikulin juga terdapat di dermis dan terdiri atas serat kolagen tipis dan fibronektin.¹⁶

Ketebalan dermis berkaitan dengan fungsinya dan cenderung berbanding terbalik dengan mobilitasnya.¹⁷ Dermis di wajah paling tipis di kelopak mata dan paling tebal di dahi dan ujung hidung.¹⁷ Semakin tipis dermis, maka semakin rentan terhadap deteriorasi kualitatif perubahan penuaan.¹⁷

Meskipun fungsi utama dermis adalah untuk membentuk lapisan pelindung, dermis juga harus berhadapan dengan lingkungan dan kekuatan mekanis. Dermis bukanlah *scaffold* kaya akan matriks ekstraseluler pasif yang memberikan dukungan mekanis pada epidermis di atasnya.¹ Arsitektur dan fungsi dermal bergantung pada populasi sel yang beragam, terutama pada fibroblas dermal. Populasi dermal minor diwakili oleh berbagai sel sistem kekebalan, sel endotel, dan perisit.¹ Komunikasi timbal balik melalui faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin melintasi membran basal antara epidermis dan dermis memainkan peran kunci dalam perkembangan kulit, homeostasis, dan perbaikan kulit.¹

Hipodermis adalah lapisan terdalam dari kulit dan terletak di bawah dermis dan di atas otot di bawahnya.¹⁶ Hipodermis berisi lobulus adiposa bersama dengan beberapa pelengkap kulit seperti folikel rambut, neuron sensorik, dan pembuluh darah.¹⁸ Bagian ini melindungi dari cedera mekanis, serta berfungsi sebagai pasokan energi cadangan.¹⁶ Sel-sel utama hipodermis adalah adiposit yang tersusun dalam lobulus yang dipisahkan oleh septa jaringan ikat.¹⁶ Ketebalan lapisan ini menunjukkan variasi anatomis dan individu serta mencerminkan status gizi individu tersebut.¹⁶

Perubahan pada semua lapisan kulit berkontribusi pada tanda-tanda visual penuaan dan kondisi patologis yang terkait dengan penuaan, meskipun secara umum, kulit memberikan penghalang pelindung bagi banyak agen fisik dan

kimia berbahaya, pada pemeriksaan lebih dekat, fungsi pelindung tertentu terganggu dengan penuaan.¹⁹

Karakteristik Penuaan Kulit

Perubahan degeneratif dan metabolisme yang terjadi di seluruh lapisan kulit selama proses penuaan membuat populasi lanjut usia rentan terhadap berbagai kondisi dermatologis.²⁰ Penyakit neurologis dan/atau sistemik, kesehatan dan kebersihan, status sosial ekonomi, iklim, warna kulit, jenis kelamin, nutrisi, budaya, dan kebiasaan pribadi, seperti merokok atau minum, juga dapat berperan dalam genesis kondisi kulit pada populasi lanjut usia.²⁰ Dengan bertambahnya usia, kulit kehilangan karakteristik struktural dan morfologinya, akibatnya semua fungsi ini memburuk.¹² Gambaran histologis yang menyertai kulit secara intrinsik, tidak terpajan dan kulit yang menua secara ekstrinsik dirangkum dalam Tabel 1.1 dan 1.2.¹²

Tabel 1.2 Perubahan morfologis dan fungsional pada kulit yang menua secara intrinsik.¹²

Perubahan morfologi kulit	Perubahan fungsi yang terjadi
Penipisan epidermis sebesar 10% hingga 50%	Peningkatan <i>vulnerability, fragility</i>
Atrofi stratum spinosum	Peningkatan <i>vulnerability, fragility</i>
Peningkatan heterogenitas dalam ukuran sel basal	Peningkatan <i>vulnerability, fragility</i>
Penurunan aktivitas mitosis, peningkatan durasi siklus sel dan waktu migrasi	Penurunan deskuamasi, penyembuhan luka tertunda
Penggantian lipid yang lambat	Fungsi <i>barrier</i> terganggu
Perataan <i>dermal-epidermal junction</i>	Penurunan area kontak permukaan, peningkatan risiko pemisahan oleh gaya geser
Penurunan dan heterogenitas melanosit	Rambut beruban, <i>amelanosis guttate, lentigines</i>
Penurunan sel Langerhans	Fungsi ketebalan kulit berkurang
Pengurangan ketebalan dermis, penurunan fibroblas	Mengurangi kekuatan dan ketahanan
Atrofi matriks ekstraseluler	Mengurangi kekuatan dan ketahanan

Perubahan morfologi kulit	Perubahan fungsi yang terjadi
Pengurangan dan disintegrasi kolagen dan serat elastis, pengendapan zat eksogen (misalnya, amiloid P)	Sensitisasi terhadap kekuatan deformasi, pembentukan kerutan halus
Pengurangan mikrovaskuler kulit	Pengurangan respons vaskular kulit, termoregulasi terganggu dan pasokan nutrisi
Penurunan pelengkap kulit dan fungsinya (misalnya, kelenjar sebaceous, kelenjar keringat, kelenjar apokrin)	Penurunan produksi lipid dan keringat, re-epitelisasi yang terganggu pada luka kulit dalam
Penipisan lemak subkutan	Mengurangi insulasi dan energi
Pengurangan ujung saraf	Fungsi sensorik yang terganggu

Tabel 1.3 Perubahan morfologis dan fungsional pada kulit yang menua secara ekstrinsik.¹²

Perubahan morfologis dan fungsional secara ekstrinsik
1 Akumulasi jaringan elastis abnormal di dermis
2 Fenotipe stellata dari fibroblas dan peningkatan aktivitas biosintetik
3 Peningkatan kadar glikosaminoglikan dan proteoglikan disfungsional
4 Peningkatan jumlah sel mast dan neutrofil
5 Perataan sambungan dermo-epidermal, pengurangan <i>anchoring fibril</i>
6 Penebalan dinding pembuluh darah venula pascakapiler dan kapiler arteri dan vena, peningkatan jumlah selubung sel, dan ditandai regresi dan disorganisasi pembuluh darah kecil
7 Gangguan proliferasi, diferensiasi, deskuamasi dan apoptosis keratinosit
8 Penebalan epidermis
9 Distribusi serat kolagen yang jarang, peningkatan degradasi kolagen

Photoaging menyebabkan banyak perubahan histologis pada kulit yang berbeda dari perubahan histologis yang terjadi pada penuaan kronologis. Penuaan kulit secara kronologis ditandai dengan perubahan fisiologis fungsi kulit. *Photoaging* dihasilkan dari radiasi ultraviolet, efeknya lebih menonjol pada bagian kulit yang lebih sering terpapar dengan sinar matahari.²¹ Perubahan kulit pada populasi lanjut usia dapat berupa perubahan intrinsik

atau ekstrinsik. Perubahan intrinsik adalah perubahan akibat proses penuaan metabolisme alami kulit, termasuk penipisan lapisan atas kulit, berkurangnya aliran darah dan penurunan kemampuan bawaan kulit untuk memelihara dan memperbaiki sel.²⁰ Perubahan struktur kolagen mengurangi elastisitas keseluruhan. Selain itu, penurunan fungsi kekebalan juga berkontribusi pada proses penuaan kulit dengan menurunkan kemampuan kulit untuk bertahan melawan kuman.²⁰

Pada kajian yang dilakukan Listiawan, penuaan struktur wajah tergantung pada beberapa faktor, seperti genetik, anatomis, kronologis, dan faktor lingkungan.²² Proses penuaan memengaruhi kulit dan jaringan di bawahnya melalui faktor intrinsik dan ekstrinsik.²² Hormonal dan perubahan biokimia termasuk faktor intrinsik yang dapat menyebabkan lapisan lemak epidermis dan subkutan menipis, penipisan *dermal-epidermal junction*, penurunan serat elastis dan kolagen, menyebabkan proses kerutan serta menurunnya elastisitas kulit.²² Selain itu, pada saat perempuan mengalami menopause, kadar hormon estrogen dan progesterone menurun, menyebabkan kolagen di dermis, elastisitas, kadar sebum, dan proliferasi keratinosit menurun, sedangkan aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP) meningkat.²³

Perubahan yang terlihat pada kolagen pada kulit yang menua adalah akibat dari penurunan proliferasi fibroblas dengan penurunan produksi kolagen baru bersamaan dengan peningkatan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-1.²⁴ *Senescence associated secretory phenotype* adalah fenotipe kompleks yang muncul pada kulit yang menua karena sekresi banyak sitokin dan molekul efektor lainnya, seperti protease dan faktor pertumbuhan, dari fibroblas kulit yang sudah tua.²⁵ *Senescence associated secretory phenotype* memainkan peran khusus dalam penuaan kulit melalui sekresi MMP yang menyebabkan kerusakan kolagen.¹⁹ Selain itu, fragmen kolagen yang diproduksi oleh MMP telah terbukti meningkatkan tingkat oksidan intraseluler yang merusak, kemungkinan besar berkontribusi pada proses penuaan kulit dan kerusakan fibroblas.²⁴ Efek keseluruhan dari penurunan kolagen di dermis juga menghasilkan tegangan mekanis yang lebih rendah pada fibroblas kulit yang menua dibandingkan dengan kulit yang lebih muda, yang menyebabkan penurunan efisiensi sintesis kolagen.²⁶

Epidermis memainkan peran utama dalam pemeliharaan homeostasis dan melindungi dari gangguan fisik, kimia, dan infeksi. Sebagai tempat sekresi kelenjar ektrin, epidermis juga memainkan peran penting dalam termoregulasi, yang bila terganggu, dapat menyebabkan dehidrasi dengan konsekuensi yang berpotensi serius, terutama pada populasi lanjut usia.¹⁹

Perubahan intrinsik lainnya pada kulit pada orang tua termasuk ketebalan epidermis variabel, variasi ukuran dan bentuk, sel Langerhans lebih sedikit, dan melanosit lebih sedikit, dan mungkin terdapat atipia inti.²⁰ Penurunan dan pergantian epidermis yang tidak teratur menyebabkan kekasaran kulit dan pigmentasi yang tidak merata. Kemampuan kulit untuk membatasi kehilangan air tidak berubah, tetapi kulit lebih permeabel terhadap zat kimia.²⁰

Selain itu, *dermal-epidermal junction* menjadi lebih mendatar dan dengan demikian menyebabkan kontak permukaan yang lebih kecil antara dermis dan epidermis, mengakibatkan transfer nutrisi yang lebih sedikit dan adhesi yang buruk antara dermis dan epidermis.²⁰ Hal ini menyebabkan abrasi superfisial dengan trauma ringan dan peningkatan prevalensi pembentukan bulosa akibat cedera.

Kerutan pada kulit di usia tua disebabkan oleh perubahan dermis. Buntalan kolagen dan serat elastis terfragmentasi dan mengalami disorientasi.²⁰ Terjadi pula hilangnya ketebalan dermal dan pengurangan sel mast dan pembuluh darah.²⁰

Usia menurunkan persepsi sensorik dan meningkatkan ambang nyeri. Purpura senilis disebabkan oleh kurangnya dukungan pembuluh darah oleh jaringan kolagen dan berkurangnya sel selubung perivaskular.²⁰ *Skin appendage* juga menunjukkan berbagai perubahan. Jumlah kelenjar eksokrin menurun seiring bertambahnya usia, dan orang tua lebih sedikit berkeringat sebagai respons terhadap panas.²⁰ Kelenjar apokrin juga mengalami kemunduran seiring bertambahnya usia dan menghasilkan lebih sedikit bau. Ukuran kelenjar *sebaceous* meningkat karena penurunan pergantian sel, dan kelenjar ini mungkin menghasilkan lebih sedikit sebum.²⁰ Rambut perlahan berubah warna menjadi putih, uban dimulai di daerah temporal kulit kepala.²⁰ Sinar ultraviolet juga mempercepat penuaan intrinsik di area tubuh yang terpapar sinar matahari.²⁷ Perubahan terkait usia akibat perubahan fisiologi kulit ditunjukkan pada Tabel 1.4.²⁰

Tabel 1.4 Perubahan fisiologis kulit terkait usia.²⁰

Perubahan fisiologis	Efek pada kulit
Penurunan lipid kulit dan fungsi <i>barrier</i>	Kulit kering
Penggantian sel berkurang	Kulit kasar, penyembuhan tertunda dan pigmentasi tidak merata
Penurunan perbaikan DNA	Peningkatan fotokarsinogenesis, keganasan
Fragmentasi kolagen dan serat elastis	Keriput dan kulit kendur, peningkatan risiko kerusakan akibat tekanan dan ulkus dekubitus
Berkurangnya <i>supply</i> pembuluh darah	Lesi purpura
Penurunan persepsi sensorik	Peningkatan kecenderungan cedera
Gangguan termoregulasi	Kerentanan terhadap panas dan dingin
Pertumbuhan rambut berkurang dan efek androgen	Perubahan warna menjadi abu-abu, kebotakan, dan pola alopecia pria dan wanita, alis lebih lebat, dan pertumbuhan rambut di meatus auditorius eksternal pada pria
Berkurangnya fungsi kelenjar apokrin	Mengurangi bau badan
Penurunan fungsi kelenjar sebaceous	Penurunan lipid epidermal
Berkurangnya fungsi kelenjar keringat	Risiko <i>overheating</i> dan <i>heat stroke</i>
Penurunan respons inflamasi	Penyembuhan yang tertunda dan kerentanan terhadap infeksi
Berkurangnya lemak subkutan	Peningkatan risiko cedera, <i>natural insulation</i> yang lebih sedikit, peningkatan risiko hipotermia
Perataan papila dermal	Peningkatan risiko pembentukan lepuh dan infeksi konsekuen
Pertumbuhan kuku berkurang	Pertumbuhan linier berkurang, <i>onychogryphosis</i> , <i>striae longitudinal</i> , kuku kusam dan rapuh
Penurunan melanosit	Rambut beruban, peningkatan kerentanan terhadap radiasi matahari

Variasi etnis dalam pigmentasi disebabkan oleh aktivitas melanosit yang berbeda, bukan perbedaan jumlah melanosit.¹⁶ Dengan bertambahnya usia,

densitas melanosit menurun sebesar 6% hingga 8% per dekade, dengan densitas melanosit yang lebih tinggi pada kulit yang terpapar sinar matahari dibandingkan pada kulit yang tidak terpapar pada semua usia.¹⁶ Hal ini menjelaskan peningkatan umum pigmentasi dan penurunan simultan dalam kepadatan melanosit yang sering menyertai penuaan.

Penuaan dapat digambarkan secara klinis sebagai fitur keriput, bintik matahari, warna kulit tidak merata, dan kulit kendur.²⁸ Efek kulit ini dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik dan seringkali bervariasi berdasarkan asal etnis yang memberikan perbedaan struktural dan fungsional yang mendasarinya.²⁸ Ada sedikit perbedaan dalam definisi etnis dan ras, namun meski demikian istilah ini sering digunakan secara bergantian dalam literatur medis. Etnis biasanya mengacu pada kelompok populasi yang lebih luas dengan budaya dan/atau bahasa yang sama, sedangkan ras sering mewakili populasi tertentu dalam hal kemiripan genetik.²⁹

Perbedaan kulit pada beberapa etnis yang paling terlihat adalah warna kulit yang didominasi oleh adanya melanin.²⁹ Fotoproteksi yang berasal dari polimer ini memengaruhi laju perubahan penuaan kulit antara kelompok ras yang berbeda.²⁹ Namun bagaimanapun, semua kelompok ras akan mengalami proses *photoaging*.²⁹ Umumnya, etnis Kaukasia memiliki onset lebih awal untuk timbulnya tanda kerutan dan pengenduran kulit yang lebih besar daripada jenis kulit lainnya, dan secara umum masalah pigmentasi lebih banyak terlihat pada kulit berwarna.²⁹ Induksi respons hiperpigmentasi diperkirakan melalui sinyal *protease-activated receptor-2* yang bersamaan dengan meningkatnya aktivasi protease di epidermis subjek dengan kulit berwarna.²⁹

Perubahan sifat biofisik kulit seiring bertambahnya usia menunjukkan bahwa subjek yang berpigmen lebih gelap mempertahankan sifat kulit yang lebih muda dibandingkan dengan kelompok yang berpigmen lebih ringan.²⁹ Pada tantangan kimia atau mekanis, fungsi *barrier stratum korneum* dilaporkan lebih kuat pada subjek dengan kulit lebih gelap meskipun memiliki tingkat *ceramide* terendah.²⁹ Fungsi *barrier* berhubungan dengan arsitektur total *stratum korneum* dan bukan hanya tingkat lipidnya. Kulit orang Asia dilaporkan memiliki basal *transepidermal water loss* (TEWL) yang serupa dengan kulit Kaukasia dan tingkat *ceramide* yang serupa tetapi pada tantangan mekanis kulit memiliki fungsi *barrier* terlemah.²⁹ Perbedaan kohesi antarsel

jelas terlihat pada dua jenis kulit ini. Sebaliknya, penurunan tingkat faktor pelembap alami stratum korneum telah dilaporkan dibandingkan dengan kulit Kaukasia dan Afrika-Amerika.²⁹ Perbedaan ini akan berkontribusi pada perbedaan deskuamasi, tetapi hanya sedikit data yang tersedia.²⁹

Penuaan intrinsik mencerminkan latar belakang genetik seseorang dan terjadi seiring berjalannya waktu.²⁸ Dengan penuaan kronologis saja, populasi lanjut usia akan mengalami penipisan kulit dengan kerutan halus, atrofi lemak dengan redistribusi jaringan lunak, dan *remodelling* tulang.³⁰ Orang kulit berwarna menunjukkan penuaan wajah intrinsik yang lebih ringan dengan tanda-tanda yang muncul satu dekade lebih lambat daripada jenis kulit yang lebih terang.²⁸

Penuaan ekstrinsik berkaitan dengan paparan lingkungan, kesehatan, dan gaya hidup yang berhubungan dengan kebiasaan individu, seperti paparan sinar matahari, penggunaan tembakau, diet, dan olahraga.³⁰ Paparan sinar matahari kumulatif adalah faktor ekstrinsik yang paling penting dalam penuaan kulit.²⁸ Pada kulit tipe III sampai VI, dispigmentasi adalah salah satu fitur yang paling umum dari *photoaging*.²⁸ Tanda-tanda klinis *photoaging* termasuk kulit kering, *rhytids*, pigmentasi tidak teratur, hilangnya elastisitas, *telangiectasias*, dan area purpura.¹⁶ Secara histologis, *photoaging* kulit ditandai dengan akumulasi bahan elastin tepat di bawah persimpangan dermal-epidermal, yang dikenal sebagai elastosis.¹⁶ Faktor ekstrinsik lainnya, seperti merokok, alkohol berlebihan, dan gizi buruk, juga dapat berkontribusi pada penuaan kulit dini.²⁸

KESIMPULAN

Masalah dermatologis pada populasi lanjut usia sangat umum. Kelainan yang terjadi pada kulit dapat terlihat dalam penampilan fisik dan seringkali dapat menambah tekanan psikologis pada populasi geriatri. Kulit bukan hanya organ tubuh terbesar, tetapi juga merupakan bagian kuat dari sistem kekebalan yang melindungi dari lingkungan eksternal. Organ ini juga terpengaruh proses penuaan oleh lingkungan eksternal dan internal, menghasilkan proses patologis yang pada akhirnya dapat memengaruhi kesehatan dan kualitas hidup populasi orang-orang yang lebih tua.

TINDAK LANJUT

Kulit merupakan organ yang kompleks baik secara struktural maupun fungsional. Pengetahuan mengenai histologi dan fisiologi kulit mendorong pemahaman yang lebih baik tentang perubahan kulit yang terkait dengan penuaan. Selain itu, hal ini juga dapat membantu mencapai hasil kosmetik dan fungsional yang optimal selama prosedur bedah dan nonbedah yang bertujuan untuk memperlambat tanda-tanda penuaan kulit serta melakukan peremajaan kulit.

REFERENSI

1. Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B, et al. Skin aging: the dermal perspective. *Clin Dermatol.* 2019;37(4):326-335. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.04.005
2. Nations U. Population Division. 2005;I:20-29.
3. Karimkhani C, Dellavalle RP, Luc ;, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality An Update From the Global Burden of Disease Study 2013 Supplemental content CME Quiz at jamanetwork.com/learning and CME Questions page 484. *JAMA Dermatol.* 2017;153(5):406-412. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5538
4. Global health estimates: Leading causes of DALYs. Accessed June 22, 2021. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>
5. USCS Data Visualizations - CDC. Accessed June 22, 2021. <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/AtAGlance/>
6. Buster KJ, Stevens EI, Elmets CA. Dermatologic Health Disparities. *Dermatol Clin.* 2012;30(1):53-59. doi:10.1016/j.det.2011.08.002
7. World Report on Ageing And HeAlth.; 2015. Accessed June 22, 2021. www.who.int
8. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the Aging Skin. *Adv Wound Care.* 2013;2(1):5-10. doi:10.1089/wound.2011.0356
9. Listiawan MY. Laser For Skin Rejuvenation. PKB Perdoski. 2013.
10. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018;27(5):729-738. doi:10.1177/0963689717725755
11. Kazanci A, Kurus M, Atasever A. Analyses of changes on skin by aging. *Ski Res Technol.* 2017;23(1):48-60. doi:10.1111/srt.12300
12. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol.* 2011;29(1):3-14. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.07.001
13. Sveikata K, Balciuniene I, Tutkuviene J. Factors Infl Uencing Face Aging. Literature Review. Vol 13; 2011.

14. Addor FAS. Beyond photoaging: Additional factors involved in the process of skin aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:437-443. doi:10.2147/CCID.S177448
15. Makrantonaki E, Zouboulis CC. The skin as a mirror of the aging process in the human organism - State of the art and results of the aging research in the German National Genome Research Network 2 (NGFN-2). *Exp Gerontol*. 2007;42(9):879-886. doi:10.1016/j.exger.2007.07.002
16. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(2):229-234. doi:10.1016/j.fsc.2011.04.003
17. Mendelson B, Wong C-H. SECTION I Aesthetic Surgery of the Face 6 Bryan Mendelson and Chin-Ho Wong. Published online 2013:78-92.e3.
18. Yousef H, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls Publishing; 2018. Accessed June 28, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262154>
19. Russell-Goldman E, Murphy GF. The Pathobiology of Skin Aging: New Insights into an Old Dilemma. *Am J Pathol*. 2020;190(7):1356-1369. doi:10.1016/j.ajpath.2020.03.007
20. Jafferany M, Huynh T V, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: A clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol*. 2012;51(5):509-522. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05311.x
21. Hashizume H. Skin aging and dry skin. *J Dermatol*. 2004;31(8):603-609. doi:10.1111/j.1346-8138.2004.tb00565.x
22. Listiawan MY. Prevention and Treatment of Aging Face in Geriatric. PKB Perdoski. 2018
23. Listiawan MY. Laser untuk Terapi Photoaging. PIT Medan. 2019
24. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, et al. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. *Am J Pathol*. 2009;174(1):101-114. doi:10.2353/ajpath.2009.080599
25. Ghosh K, Capell BC. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: Critical Effector in Skin Cancer and Aging. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2133-2139. doi:10.1016/j.jid.2016.06.621
26. Varani J, Dame MK, Rittie L, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1861-1868. doi:10.2353/ajpath.2006.051302
27. Farage MA, Miller KW, Eisner P, Maibach HI. Functional and physiological characteristics of the aging skin. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20(3):195-200. doi:10.1007/BF03324769
28. Vashi NA, De Castro Maymone MB, Kundu R V. Aging differences in ethnic skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(1):31-38. Accessed June 28, 2021. </pmc/articles/PMC4756870/>

29. Rawlings A V. Ethnic skin types: Are there differences in skin structure and function? In: International Journal of Cosmetic Science. Vol 28. Int J Cosmet Sci; 2006:79-93. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00302.x
30. Durai PC, Thappa DM, Kumari R, Malathi M. Aging in elderly: Chronological versus photoaging. Indian J Dermatol. 2012;57(5):343-352. doi:10.4103/0019-5154.100473

BAB 2

MEKANISME PENUAAN DINI KULIT

PENDAHULUAN

Kulit merupakan pelindung tubuh yang memisahkan tubuh dari lingkungan luar. Selain melindungi tubuh dari kehilangan air dan infeksi mikroorganisme, organ ini memiliki peran kosmetik yang penting.¹ Organ kulit merupakan alam semesta biologis, karena menggabungkan semua sistem pendukung utama tubuh, seperti darah, persarafan, otot, serta berpengaruh pada imunokompetensi, reaktivitas psiko-emosi, radiasi ultraviolet, penginderaan, fungsi endokrin, dan lain sebagainya.² Namun, penuaan organ dimulai sejak seseorang lahir, dan tidak ada pengecualian untuk kulit. Sebagai organ tubuh yang paling bervolume, kulit menunjukkan tanda penuaan yang jelas dan terlihat ketika seseorang bertambah usia.¹

Oleh karena perubahan degeneratif dan metabolisme yang terjadi di seluruh lapisan kulit selama proses penuaan, orang lanjut usia rentan terhadap berbagai macam kondisi dermatologis.³ Penyakit neurologis dan/atau sistemik, kesehatan dan kebersihan, status sosial ekonomi, iklim, warna kulit, jenis kelamin, nutrisi, budaya, dan kebiasaan pribadi, seperti merokok atau minum, dan lain sebagainya, juga dapat berperan dalam genesis kondisi kulit pada populasi lanjut usia.³ Diagnosis penyakit kulit tertentu pada populasi geriatri merupakan tantangan besar bagi penyedia layanan kesehatan. Pasien sering memiliki banyak masalah medis dan rejimen dengan beberapa obat³

Kulit mencerminkan tanda-tanda pertama penuaan alami, dan pemeliharaan serta peningkatan kualitasnya telah mendapat perhatian khusus.⁴ Ketika harapan hidup meningkat dan seseorang bertambah umur, akan ada tekanan publik untuk mempertahankan penampilan muda yang menyebabkan perkembangan sangat pesat dalam prosedur peremajaan kulit.⁴ Karena hal itu, memahami mekanisme yang mendasari proses penuaan kulit sangat penting dalam memberikan tata laksana dan menggunakan modalitas intervensi yang tepat dan aman bagi pasien.

MEKANISME PENUAAN DINI KULIT

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai mekanisme penuaan dini kulit. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1 Studi Literatur Mekanisme Penuaan Dini Kulit.

No	Peneliti	Penelitian
1.	Zhang S, Duan E., 2018	Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. <i>Cell Transplant.</i> 2018;27(5):729-738. doi:10.1177/0963689717725755
2.	Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM., 2011	Skin ageing. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2011;25(8):873-884. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x
3.	Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI., 2008	Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. <i>Int J Cosmet Sci.</i> 2008;30(2):87-95. doi:10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x

No	Peneliti	Penelitian
4.	Mesa-Arango AC, Flórez-Muñoz SV, Sanclemente G., 2017	Mechanisms of skin aging. <i>Iatreia</i> . 2017;30(2):160-170. doi:10.17533/udea.iatreia.v30n2a05
5.	Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I., 2013	Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: A review. <i>Photochem Photobiol Sci</i> . 2013;12(1):54-64. doi:10.1039/c2pp25152c
6.	Poljšak B, Dahmane RG, Godić A., 2012	Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress. <i>Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat</i> . 2012;21(2):33-36. doi:10.2478/V10162-012-0009-0
7.	Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H., 2010	Light, including ultraviolet. <i>J Autoimmun</i> . 2010;34(3). doi:10.1016/j.jaut.2009.11.011
8.	Cadet J, Richard Wagner J., 2013	DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. <i>Cold Spring Harb Perspect Biol</i> . 2013;5(2). doi:10.1101/cshperspect.a012559
9.	Chen L, Hu JY, Wang SQ., 2012	The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2012;67(5):1013-1024. doi:10.1016/j.jaad.2012.02.009
10.	Kulms D, Schwarz T., 2000	Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed</i> . 2000;16(5):195-201. doi:10.1034/j.1600-0781.2000.160501.x
11.	Morgan MJ, Liu ZG., 2011	Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. <i>Cell Res</i> . 2011;21(1):103-115. doi:10.1038/cr.2010.178
12.	Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ., 2009	Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. In: <i>Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings</i> . Vol 14. Nature Publishing Group; 2009:20-24. doi:10.1038/jidsymp.2009.8
13.	Fisher GJ, Wang Z, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ., 1997	Pathophysiology of Premature Skin Aging Induced by Ultraviolet Light. <i>N Engl J Med</i> . 1997;337(20):1419-1429. doi:10.1056/nejm199711133372003
14.	Krutmann J, Morita A, Chung JH, 2012	Sun exposure: What molecular photodermatology tells us about its good and bad sides. <i>J Invest Dermatol</i> . 2012;132(3 PART 2):976-984. doi:10.1038/jid.2011.394

No	Peneliti	Penelitian
15.	Halliday GM., 2005	Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. <i>Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen.</i> 2005;571(1-2 SPEC. ISS.):107-120. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.09.013
16.	Slominski AT., 2015	Ultraviolet radiation (UVR) activates central neuro-endocrine-immune system. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed.</i> 2015;31(3):121-123. doi:10.1111/phpp.12165
17.	Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al., 2019	Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019;20(9). doi:10.3390/ijms20092126
18.	Shaulian E, Karin M., 2002	AP-1 as a regulator of cell life and death. <i>Nat Cell Biol.</i> 2002;4(5):E131-E136. doi:10.1038/ncb0502-e131
19.	Park JE, Pyun HB, Woo SW, Jeong JH, Hwang JK., 2014	The protective effect of kaempferia parviflora extract on UVB-induced skin photoaging in hairless mice. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed.</i> 2014;30(5):237-245. doi:10.1111/phpp.12097
20.	Choi YJ, Moon KM, Chung KW, et al., 2016	The underlying mechanism of proinflammatory NF- κ B activation by the mTORC2/Akt/IKK α pathway during skin aging. <i>Oncotarget.</i> 2016;7(33):52685-52694. doi:10.18632/oncotarget.10943
21.	Metelitsa AI, Lauzon GJ., 2010	Tobacco and the skin. <i>Clin Dermatol.</i> 2010;28(4):384-390. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.03.021
22.	Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y., 2009	Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. In: <i>Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.</i> Vol 14. Nature Publishing Group; 2009:53-55. doi:10.1038/jidsymp.2009.13
23.	Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B, et al., 2019	Skin aging: the dermal perspective. <i>Clin Dermatol.</i> 2019;37(4):326-335. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.04.005
24.	Mancini M, Lena AM, Saintigny G, et al., 2014	MicroRNAs in human skin ageing. <i>Ageing Res Rev.</i> 2014;17:9-15. doi:10.1016/j.arr.2014.04.003

No	Peneliti	Penelitian
25.	Nikolakis G, Makrantonaki E, Zouboulis CC., 2013	Skin mirrors human aging. <i>Horm Mol Biol Clin Investig.</i> 2013;16(1):13-28. doi:10.1515/hmbci-2013-0018
26.	Quan T, Shao Y, He T, Voorhees JJ, Fisher GJ., 2010	Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin. <i>J Invest Dermatol.</i> 2010;130(2):415-424. doi:10.1038/jid.2009.224
27.	Ponnappan S, Ponnappan U., 2011	Aging and immune function: Molecular mechanisms to interventions. <i>Antioxidants Redox Signal.</i> 2011;14(8):1551-1585. doi:10.1089/ars.2010.3228
28.	Makrantonaki E, Zouboulis CC., 2007	Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin. <i>Dermatology.</i> 2007;214(4):352-360. doi:10.1159/000100890
29.	Naylor EC, Watson REB, Sherratt MJ., 2011	Molecular aspects of skin ageing. <i>Maturitas.</i> 2011;69(3):249-256. doi:10.1016/j.maturitas.2011.04.011
30.	Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S., 2016	Ultraviolet radiation-induced skin aging: The role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging. <i>Stem Cells Int.</i> 2016;2016. doi:10.1155/2016/7370642
31.	Listiawan MY, 2013	Laser for skin rejuvenation. PKB Perdoski. 2013
32.	Kanaki T, Makrantonaki E, Zouboulis CC., 2016	Biomarkers of skin aging. <i>Rev Endocr Metab Disord.</i> 2016;17(3):433-442. doi:10.1007/s11154-016-9392-x
33.	Jeyapalan JC, Sedivy JM., 2008	Cellular senescence and organismal aging. <i>Mech Ageing Dev.</i> 2008;129(7-8):467-474. doi:10.1016/j.mad.2008.04.001
34.	Schroeder P, Gremmel T, Berneburg M, Krutmann J., 2008	Partial depletion of mitochondrial DNA from human skin fibroblasts induces a gene expression profile reminiscent of photoaged skin. <i>J Invest Dermatol.</i> 2008;128(9):2297-2303. doi:10.1038/jid.2008.57
35.	Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al., 2002	Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. <i>Arch Dermatol.</i> 2002;138(11):1462-1470. Doi:10.1001/archderm.138.11.1462

No	Peneliti	Penelitian
36.	Kim M, Park HJ., 2016	Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. In: <i>Molecular Mechanisms of the Aging Process and Rejuvenation</i> . InTech; 2016. doi:10.5772/62983
37.	Wilkinson HN, Hardman MJ., 2017	The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. <i>Maturitas</i> . 2017;103:60-64. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.026
38.	Makrantonakia E, Zouboulis CC., 2009	Androgens and ageing of the skin. <i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes</i> . 2009;16(3):240-245. doi:10.1097/MED.0b013e32832b71dc
39.	Listiawan MY, 2018	Prevention and Treatment of Aging Face in Geriatric. PKB Perdoski. 2018

Mekanisme Ekstrinsik

Penuaan kulit ekstrinsik terutama muncul dari paparan sinar ultraviolet (UV).⁵ Faktor lingkungan seperti merokok, kontaminan mobil, konsumsi alkohol, kebiasaan makan, limbah industri dan pilihan gaya hidup dapat berkontribusi pada penuaan.⁶ Radiasi ultraviolet dari matahari atau sumber buatan memiliki efek merusak pada fungsi kulit dan kelangsungan hidup keratinosit, suatu proses yang dikenal sebagai *photoaging*.⁶ Selain itu, menurut data terbaru, cahaya tampak dan radiasi infra merah juga dapat menyebabkan kerusakan kulit.⁷ Faktor eksogen lebih lanjut yang relevan adalah paparan asap tembakau, partikulat udara, ozon, dan malnutrisi.⁵ Penuaan kulit dini atau *photoaging* adalah sinonim untuk penuaan kulit ekstrinsik.⁵

Sinar matahari terdiri atas tiga jenis radiasi UV yang berbeda, yaitu UVC (100-290 nm) yang sebagian besar terhalang oleh lapisan ozon, sehingga berdampak kecil pada kulit, UVB (290–320 nm) yang menembus terutama ke dalam epidermis (stratum korneum) dan bertanggung jawab untuk eritema terkait dengan sengatan matahari, dan UVA (320–400 nm), yang menembus ke dalam dermis, dan memiliki peran utama dalam kerusakan kulit kronis.⁷ Jenis radiasi ini mewakili sekitar 10% dari total radiasi matahari yang mencapai atmosfer. Di sisi lain, cahaya tampak (400–780 nm) dan radiasi infra merah (780–1400 nm), yang masing-masing mewakili sekitar 40% dan 50% dari total radiasi yang berasal dari matahari, juga merupakan faktor penting dalam

photoaging karena dapat memberikan pengaruh dalam kerusakan kulit baik akut dan kronis.⁸

Efek biologis radiasi UV didasarkan pada penyerapan cahaya dalam kromofor dan konversi energi selanjutnya dalam reaksi kimia.⁵ Radiasi UVA/UVB berkontribusi pada efek biologis, yang mengakibatkan penuaan kulit dan fotokarsinogenesis.⁵ Studi mengenai spektrum aksi yang tepat, yaitu efek biologis yang tergantung pada panjang gelombang, masih belum jelas diketahui.⁵ UVB memiliki gelombang pendek yang terutama diserap di epidermis, menghasilkan kerusakan DNA dengan membentuk fotokarsinogenik *cyclobutane pyrimidine dimer* (CPDs) dan *6,4-photoproduct*.⁵ Sinar UVA diserap oleh kromofor seluler, seperti asam urokanat, prekursor melanin, dan riboflavin. Kromofor yang terpapar cahaya ini menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak lipid, protein, dan DNA.⁵

Sinar matahari merusak kulit di seluruh spektrum proses fisiologis. Radiasi UV di dermis menyebabkan reaksi berantai molekuler yang pada akhirnya menghasilkan *upregulation*, baik di dermis maupun epidermis, matriks metaloproteinase yang merangsang produksi kolagenase, gelatinase, dan stromelisin-1 di fibroblas dan keratinosit.⁶ Hasilnya adalah kerusakan kolagen dan elastin, serta komponen lain dari matriks ekstraseluler dermal.⁶ Paparan berulang terhadap radiasi matahari menghasilkan upaya berulang untuk memperbaiki matriks dermal dengan efek kumulatif pada struktur dan organisasi pondasi kolagennya.⁶

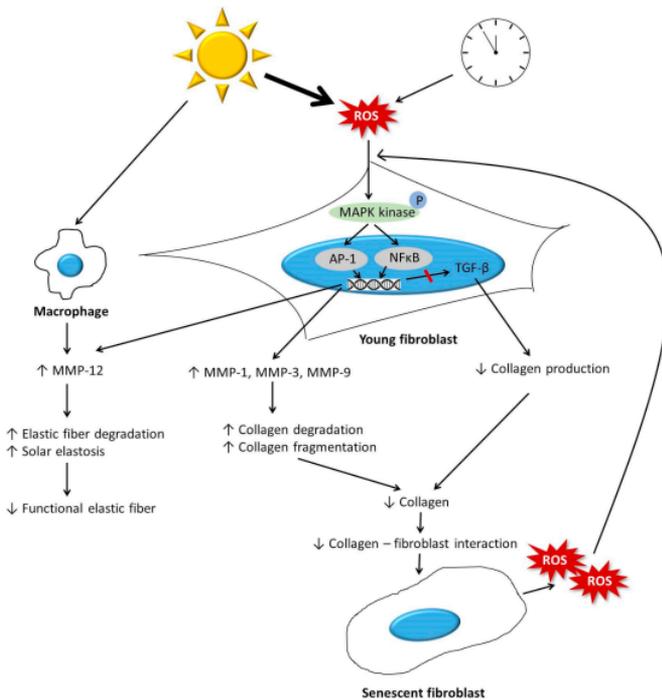
UVB bertindak langsung menginduksi pembentukan dimer siklobutana pirimidin dan *photoproduct*.⁹ Kerusakan tersebut mengganggu replikasi, menyebabkan gangguan transkripsi, dan menginduksi mutasi terutama di dalam gen supresor tumor p53, mengubah kontrol siklus seluler; perubahan tersebut meningkatkan risiko transformasi keratinosit dan melanosit yang akhirnya bermanifestasi sebagai tumor kulit.¹⁰ Radiasi UVA bekerja secara tidak langsung dengan merangsang produksi ROS dan/atau radikal bebas. Akumulasi ROS mungkin merupakan salah satu peristiwa seluler terpenting setelah paparan sinar matahari karena menginduksi perubahan seluler berikut:⁷

1. Mutasi DNA nuklear dan mitokondria akibat modifikasi guanin (8-hydrox2'-deoxy guanine), pemutusan untai tunggal, dan basa pirimidin teroksidasi.¹¹

2. Karbonilasi protein membran dan peroksidasi lipid.¹²
3. Apoptosis keratinosit epidermis (sel terbakar sinar matahari).¹³
4. Pelepasan sitokin proinflamasi keratinosit (terutama IL-1, IL-6, TNF- α) dan reseptor faktor pertumbuhan fibroblas dermal seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α), *Platelet Activation Factor* (PAF) prostaglandin, dan insulin.⁷ Faktor transkripsi lain yang penting dalam *photoaging* adalah *Nuclear Factor kappa beta* (NF- κ B) yang juga diaktifkan oleh radiasi UV dan berpengaruh pada protein matriks karena merangsang transkripsi sitokin inflamasi yang menarik neutrofil yang juga mengekspresikan matriks metaloproteinase (metaloproteinase-8) dengan degradasi protein matriks ekstraseluler bersamaan.^{14,15} Transkripsi *metaloproteinase* (MMPs) bergantung pada faktor transkripsi AP1, dan demikian pula, AP1 bergantung pada aktivasi jalur pensinyalan MAPK oleh ROS dalam keratinosit.¹⁶ Upregulasi matriks dermal metaloproteinase juga merangsang produksi kolagenase, gelatinase, dan stromelisin-1 pada fibroblas dan keratinosit, mengakibatkan kerusakan baik kolagen dan elastin, serta komponen lain dari matriks ekstraseluler dermal. Sementara ekspresi metaloproteinase diaktifkan, inhibitor enzim ini juga berkurang.¹⁶
5. Penurunan ekspresi TGF- β , yang menurunkan produksi kolagen yang berubah dan meningkatkan produksi elastin sehingga menghasilkan perubahan struktur kulit yang secara klinis dimanifestasikan oleh kerutan dalam, tekstur kasar, telangiectasia, dan pigmentasi.¹⁷
6. Imunosupresi lokal dan sistemik dengan aktivasi molekul immunosupresif seperti IL4, IL10, IL-1 β , TNF- α , dan PGE2, atau dengan perubahan morfologi seluler, fungsi atau kuantitas Sel Langerhans dan limfosit T¹⁸, adalah konsekuensi lain dari produksi ROS setelah paparan radiasi UV. Presentasi antigen pada kulit yang terpapar sinar UV juga terganggu terutama karena penekanan ekspresi molekul penting seperti MHC kelas II, antigen terkait fungsi limfosit-3 (LFA-3), ICAM-1, ICAM-3, B7, CD1a, dan CD40.¹⁰ Radiasi kulit UV juga mengaktifkan proses glukosteroidogenesis lokal di kulit dan ini pada gilirannya menyebabkan pelemahan imunitas kulit lokal.¹⁹

ROS adalah pendorong utama di balik peningkatan kadar MMP pada kulit yang menua.¹⁵ ROS dihasilkan di kulit dari sumber ekstrinsik dan

intrinsik, seperti iradiasi ultraviolet dan pro-oksidan yang dihasilkan secara metabolik.²⁰ ROS mengaktifkan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), yang terdiri atas *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), p38, dan c-Jun NH2-terminal kinase (JNK).²⁰ Aktivasi ini menginduksi faktor transkripsi, protein aktivator 1 (AP-1), yang memainkan peran penting dalam regulasi transkripsi MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan MMP-12.^{21,22} *Nuclear Factor-κB* (NF-κB) adalah faktor transkripsi lain yang diaktifkan oleh ROS.²³ Secara kritis, NF-κB memediasi respons terhadap iradiasi UV dan *photoaging*. Aktivitas NF-κB bertanggung jawab atas upregulasi MMP seperti MMP-1 dan MMP-3 pada fibroblas dermal.²² Umumnya, kerusakan oksidatif lebih jelas pada kulit yang mengalami *photoaging*, dan ini dapat menjelaskan fitur penuaan terkait yang lebih menonjol seperti kerutan dalam. Sementara sumber utama MMPs dalam penuaan intrinsik adalah fibroblas dermal, MMPs dalam *photoaging* juga diproduksi oleh keratinosit epidermis.²⁰

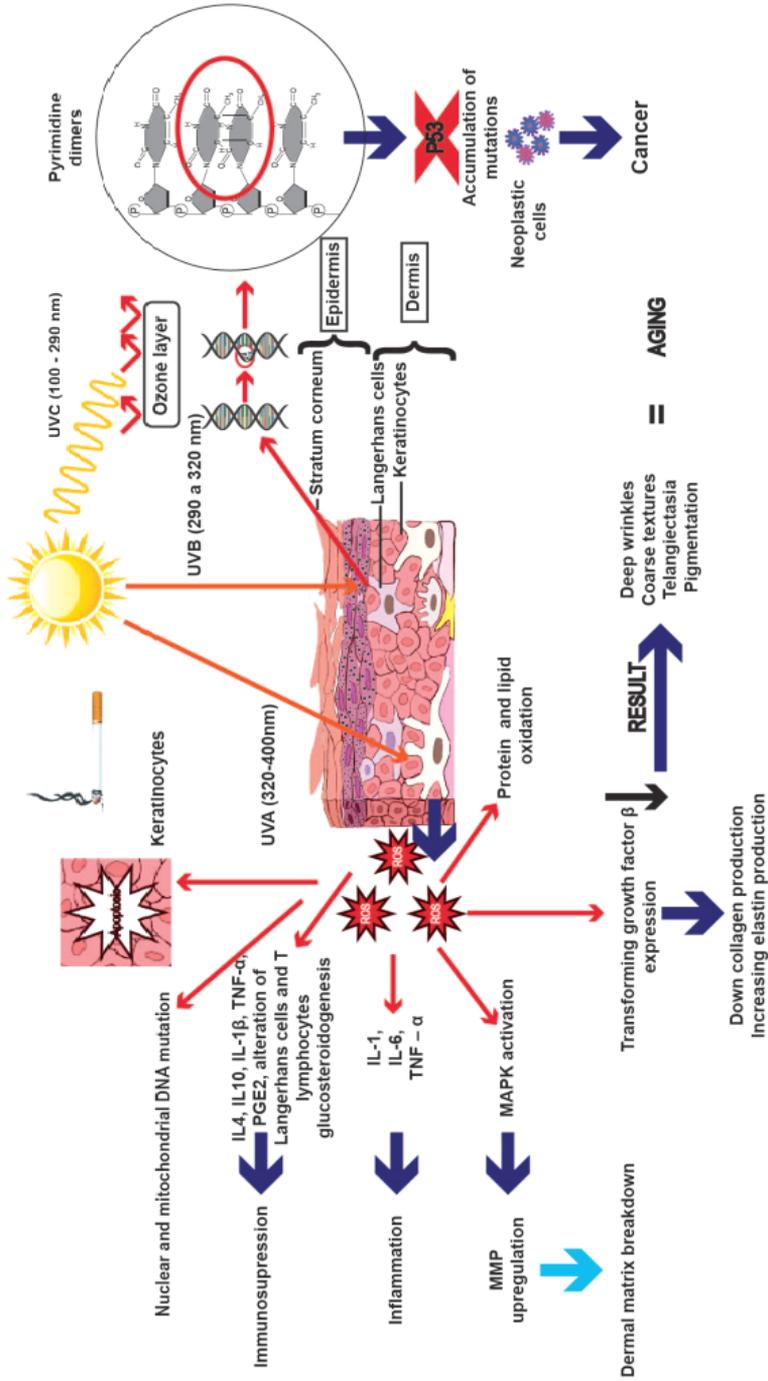


Gambar 2.1 Ilustrasi skematis perubahan fibroblas, kolagen, dan serat elastis dalam proses penuaan kulit.²⁰

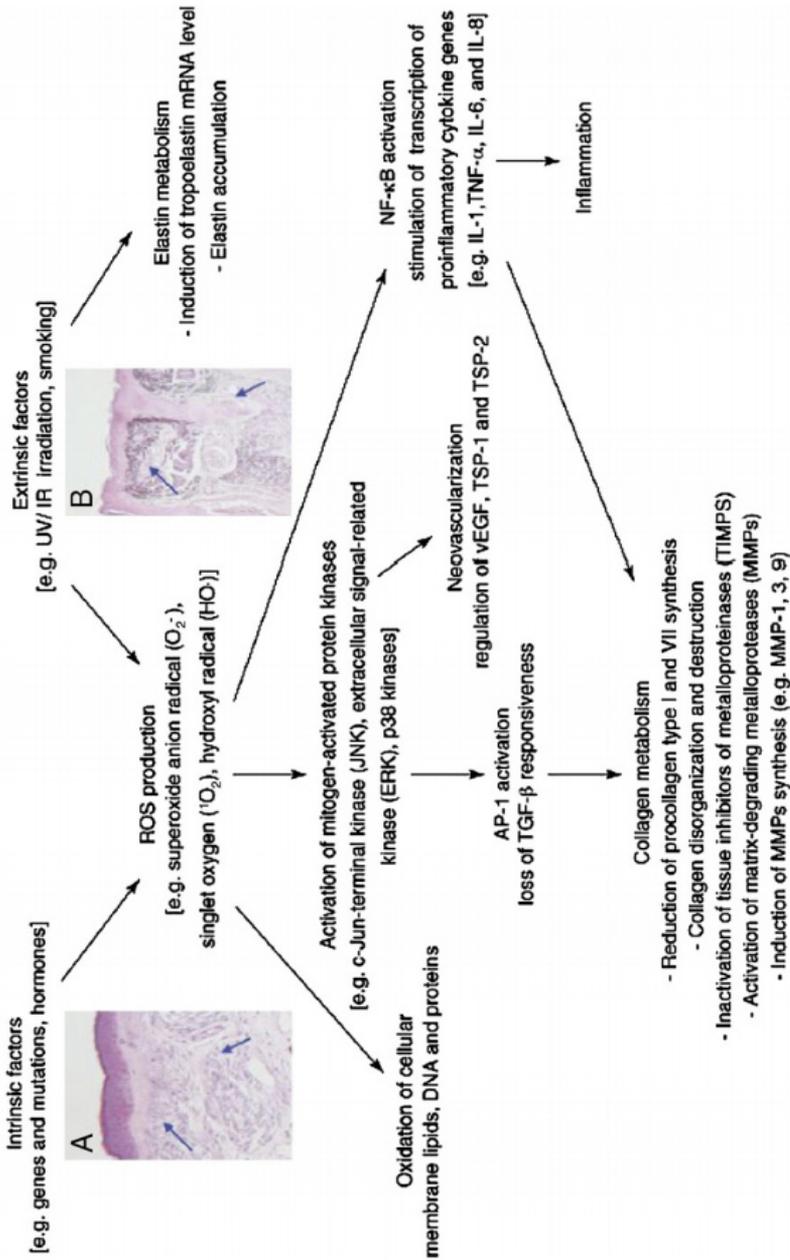
Dalam ilustrasi skematis Gambar 2.1, ROS yang dihasilkan dalam proses penuaan mengaktifkan *mitogen-activated protein kinase* (MAPKs) dan menginduksi faktor transkripsi, termasuk *activator protein 1* (AP-1) dan *Nuclear Factor-κB* (NF-κB).²⁰ Aktivasi ini meningkatkan ekspresi MMP dan menghambat sinyal *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang mengarah pada fragmentasi kolagen dan penurunan biosintesis kolagen.²⁰ Hal tersebut akan menghalangi interaksi mekanis antara fibroblas dan *extracellular matrix* (ECM), akibatnya mengurangi ukuran fibroblas dermal.²⁰ Fibroblas pada kulit yang menua menghasilkan jumlah ROS yang lebih besar, yang selanjutnya meningkatkan ekspresi MMP dan menghambat sinyal TGF-β, menciptakan umpan balik positif yang mempercepat penuaan dermal.²⁰ MMP-12 yang disekresikan dari fibroblas dan makrofag memainkan peran penting dalam pengembangan elastosis surya dan dalam pengurangan serat elastis fungsional.²⁰

Selain paparan radiasi ultraviolet, faktor lingkungan lain seperti merokok memengaruhi perubahan kulit dan sangat terkait dengan penyembuhan luka yang buruk, karsinoma sel skuamosa tertentu, kanker mulut, eksaserbasi psoriasis, dan penuaan kulit dini.²⁴ Kerusakan kulit yang disebabkan oleh tembakau telah dikaitkan dengan stres oksidatif, gangguan biosintesis kolagen, dan aktivasi MMP.⁷ Selain itu, polutan udara dari tembakau rokok mengaktifkan jalur *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), faktor transkripsi yang bergantung pada ligan yang menengahi toksisitas yang disebabkan oleh beberapa kontaminan lingkungan, yang mungkin berperan dalam efek penuaan kulit dini.²⁵ Gambar 2.2 merangkum peristiwa utama yang disebabkan oleh UVA, UVB, dan merokok. Radiasi ultraviolet dan asap rokok memengaruhi stabilitas DNA, menyebabkan perubahan struktur molekul karena pembentukan mutasi yang menumpuk dan meningkatkan transformasi seluler ganas. Selain itu, kemungkinan adanya akumulasi ROS karena ketidakmampuan p53 untuk menghilangkannya, akan menyebabkan peradangan dengan mengaktifkan ekspresi interleukin tertentu serta immunosupresi atau ekspresi berlebih dari matriks metaloproteinase.

Bab 2
Mekanisme Penuaan Dini Kulit



Gambar 2.2 Dampak UVA, UVB, dan merokok pada penuaan kulit.⁷



Gambar 2.3 Gambaran skematis dari perubahan biokimia utama dan jalur sinyal yang terlibat dalam pembentukan kulit yang menua secara intrinsik dan ekstrinsik.⁷

Radiasi ultraviolet dari sumber alami dan buatan adalah faktor lingkungan utama kerusakan kulit yang terakumulasi oleh jaringan selama bertahun-tahun kehidupan. Oleh karena itu, kerusakan ini umumnya juga dilaporkan sebagai *photodamage*.²⁶ Secara struktural, kompleks perubahan ini dikenal sebagai *solar elastosis* (atau *dermal elastosis, actinic elastosis*).²⁶ Ada berbagai manifestasi klinis *solar elastosis*. Umumnya, *solar elastosis* bermanifestasi sebagai kulit yang kekuningan, menebal, dan berkerut kasar.²⁶ Aspek visual ini memiliki dampak besar pada estetika dan kesehatan jaringan kulit. Terjadinya *solar elastosis* dapat digunakan sebagai biomarker dari *cutaneous photoaging*.²⁶

Mekanisme Intrinsik

Penuaan kulit intrinsik adalah proses perubahan kulit yang fisiologis serta terjadi secara kronologis.¹ Penuaan pada area yang terlindungi dari sinar matahari misalnya, sisi dalam lengan atas, terutama disebabkan oleh faktor genetik atau metabolik intrinsik, sedangkan area kulit yang terpapar matahari akan dipengaruhi juga oleh faktor ekstrinsik, terutama radiasi UV.²⁷

Penuaan seluler/*cellular senescence* (juga dikenal sebagai penuaan alami) disebabkan oleh faktor intrinsik dan ditentukan oleh faktor fisiologis dan kecenderungan genetik.²⁸ Tanda-tanda penuaan yang berbeda terjadi karena proliferasi sel dan penurunan kadar hormon, atau sebagai akibat dari berbagai faktor, misalnya pemendekan telomer dan akumulasi keratinosit displastik, degradasi matriks ekstraseluler; mutasi pada gen nuklir dan mitokondria, dan beberapa kelainan metabolisme lipid atau asam amino.⁵ Gangguan tersebut menyebabkan perubahan fungsional dan fisik karena distribusi air yang tidak normal atau kurangnya zat higroskopis, yang mengakibatkan penampilan kulit menjadi kering.⁷ Selain itu, terjadi peningkatan pH permukaan kulit dan terus-menerus memproduksi ROS di mitokondria yang dihasilkan dari metabolisme sel oksidatif dan penurunan aktivitas antioksidan.⁹ Penelitian *in vivo* telah menunjukkan bahwa ekspresi *connective tissue growth factor* (CTGF) dan penurunan sinyal dari *transforming growth factor* (TGF)-beta/Smad mungkin bertanggung jawab atas hilangnya ekspresi prokolagen tipe I pada kulit yang menua secara intrinsik.²⁹ Akhirnya, perubahan pada *barrier* kulit imunologis juga merupakan bagian dari proses penuaan yang sering berhubungan dengan atau menyebabkan kelainan kulit tertentu.³⁰

Untuk kulit yang menua secara intrinsik, perubahan histologis yang paling luar biasa terjadi di dalam lapisan sel basal.¹ Penelitian menemukan bahwa seiring bertambahnya usia, proliferasi sel di lapisan basal berkurang. Epidermis kemudian menjadi lebih tipis, dan area permukaan kontak antara dermis dan epidermis berkurang, menghasilkan permukaan pertukaran yang lebih kecil untuk suplai nutrisi ke epidermis dan selanjutnya melemahkan kemampuan proliferasi sel basal.³¹ Proses penurunan kemampuan proliferasi sel termasuk keratinosit, fibroblas, dan melanosit disebut penuaan seluler/*cellular senescence*.³¹

Dermis kulit yang menua yang dilindungi dari paparan sinar matahari menunjukkan tidak hanya sel *mast* dan fibroblas yang lebih sedikit daripada kulit muda yang dilindungi dari paparan sinar matahari, tetapi juga memiliki serat kolagen dan serat elastis yang lebih tipis.⁵ Dilaporkan bahwa produksi prokolagen tipe I pada kulit manusia yang menua secara intrinsik mungkin berkurang karena penurunan regulasi sinyal TGF- β /Smad dan faktor pertumbuhan jaringan ikat hilirnya, yang dianggap sebagai pengatur ekspresi kolagen.²⁹ Selain itu, bukti mendukung bahwa pada kulit yang menua secara intrinsik, tidak hanya komponen matriks ekstraseluler berserat termasuk elastin, fibrilin, dan kolagen tetapi juga oligosakarida mengalami degenerasi yang pada gilirannya akan memengaruhi kemampuan kulit untuk mempertahankan atau mengikat air.³²

Aspek-aspek berikut dibahas dalam beberapa teori tentang penuaan kulit intrinsik, yaitu penuaan seluler/*cellular senescence*, pemendekan telomer, mutasi DNA mitokondria, stres oksidatif, mutasi genetik, dan penurunan beberapa kadar hormon.³¹ Berdasarkan teori penuaan seluler, sel memiliki 'jam biologis', yang menandakan akhir dari rentang hidup replikatif mereka, dan sebagai konsekuensinya sel tidak dapat dirangsang untuk memasuki fase S1 oleh mitogen fisiologis, karena berhenti pada fase G1.³¹

Telomer terdiri atas pengulangan 1000-*fold tandem* dari TTAGGG pada manusia yang membentuk ujung kromosom.⁵ Telomer tidak mengode produk gen apapun dan merupakan 7.000–12.000 pasangan basa terakhir.⁵ Telomer adalah urutan nukleotida berulang yang menutupi dan menyelamatkan ujung kromosom dari degradasi dan rekombinasi abnormal.¹ Telomer menjadi lebih pendek dengan setiap pembelahan sel dan akhirnya menghasilkan penuaan seluler dan jumlah pembelahan sel yang terbatas.^{33,34} Tingkat minimum

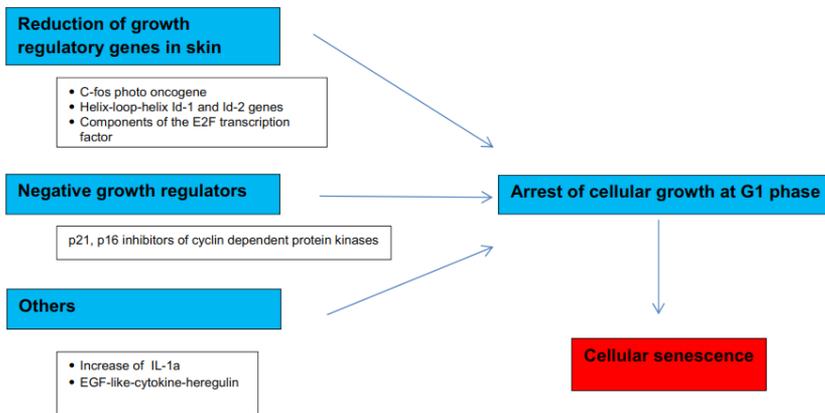
pemendekan telomer dalam sel manusia adalah 30–50 bp per pembelahan sel.³⁵ Pemendekan telomer mungkin hasil dari pemrosesan eksonukleolitik lebih lanjut dari ujung kromosom.³⁶ Telomer menjadi 50–100 nukleotida lebih pendek dengan setiap pembelahan sel, dan *protein protective caps* menjadi semakin memburuk.³¹ Akhirnya, setelah beberapa generasi sel, kerusakan DNA terjadi pada ujung kromosom.³¹ Kerusakan mengaktifkan *p53-dependent cell cycle arrest* yang menyerupai penghentian yang disebabkan oleh jenis kerusakan DNA lainnya dan menyebabkan apoptosis.^{31,34} Penyebab utama *growth arrest* adalah telomer yang disfungsi, yang memicu respons penuaan secara penuh.³⁶

Tabel 2.2 Patomekanisme penuaan.³⁵

Patomekanisme Penuaan	Contoh	Contoh Klinis
Instabilitas genomik	<p>DNA nukleus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutasi somatis • Kromosom aneuploid • Mosaikisme klon <p>DNA mitokondria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutasi • Delesi <p>Struktur nucleus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormalitas lamina nukleus 	<ul style="list-style-type: none"> • Progeria adultorum • Bloom syndrome • Xeroderma pigmentosum
Pemendekan telomer (<i>Replicative senescence</i> (Hayflick limit))	Mutasi <i>shelterin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis pulmonar • Diskeratosis kongenital
Alterasi epigenetik	<p>Metilasi DNA</p> <p>Alterasi histone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metilasi histon <p><i>Remodelling</i> kromatin</p>	Progeria
Proteostasis/ <i>protein unfolding</i>	<i>Chaperon-mediated folding</i>	<p>Alzheimer</p> <p>Parkinson</p> <p>Katarak</p>
Deregulated nutrient sensing	Aksis somatotropik: hormon pertumbuhan (<i>growth hormone</i>) → insulin dan IGF-1	

Penurunan Dini Kulit
Etiopatogenesis dan Implikasi Klinis

Patomekanisme Penuaan	Contoh	Contoh Klinis
Disfungsi mitokondria	<i>Reactive Oxygen Species (ROS)</i>	
Cellular senescence	P16INK4a	
Penurunan <i>stem cell</i>	<i>Hematopoietic stem cell (HSC)</i>	Anemia, myelodisplasia
Diskomunikasi antarsel	Inflamasi <i>Local signaling</i> (seperti neuronal) dan hormon	Atherosclerosis Obesitas, diabetes tipe II



Gambar 2.4 Fibroblas kulit dan *cellular senescence*.³⁵

Sumber endogen utama ROS adalah mitokondria, dan ROS dibangun dari sekitar 1% oksigen yang dikonsumsi di mitokondria.⁵ ROS, selain peran fisiologisnya sebagai molekul pensinyalan, menyebabkan stres oksidatif setelah melakukan mekanisme pertahanan seluler.⁵ Dengan hal ini, ROS yang dihasilkan dalam rantai respirasi sangat penting untuk DNA mitokondria (mtDNA).⁵ Mutasi DNA mitokondria penting untuk proses penuaan, *photoaging* dan berbagai penyakit neurologis.⁵ *ROS-induced mutations* dari DNA mitokondria dapat menyebabkan disfungsi fosforilasi oksidatif.⁵ Dengan demikian, semakin banyak ROS yang dihasilkan, maka akan semakin banyak terjadi mutasi. Hubungan kausatif harus diasumsikan pada depleksi DNA mitokondria, yang mengakibatkan stres oksidatif. dan peningkatan ekspresi MMP-1.³⁷

Menurut teori radikal bebas dari penuaan, ROS terutama timbul dari metabolisme sel oksidatif, memainkan peran utama dalam penuaan kronologis dan *photoaging*.²⁰ ROS memiliki kemampuan untuk merusak komponen seluler. Kerusakan ini menyebabkan peningkatan ROS dan penurunan kapasitas antioksidan dan akhirnya menyebabkan penuaan sel.³¹ ROS pada penuaan kulit ekstrinsik dan intrinsik dapat diasumsikan menginduksi faktor transkripsi c-Jun melalui MAPK (*mitogen-activated protein kinases*).⁵ Induksi ini mengaktifkan faktor transkripsi AP-1 (protein aktivator 1), menyebabkan ekspresi MMP, termasuk MMP-1 (kolagenase), MMP-3 (stromelysin-1), dan MMP-9 (92 kDa gelatinase), dan mengakibatkan degradasi komponen matriks ekstraseluler pada kulit manusia secara *in vivo*.³⁸ *Matrix metalloproteinases* (MMPs) adalah keluarga penting dari *zinc* yang mengandung proteinase yang memiliki kapasitas untuk mendegradasi sebagian besar protein matriks ekstraseluler yang menyusun struktur jaringan ikat dermal kulit.³⁹ Degradasi komponen matriks ekstraseluler menghasilkan akumulasi fibril kolagen yang terfragmentasi dan tidak terorganisir. Produk kolagen yang rusak akan menurunkan regulasi sintesis kolagen baru, yang menunjukkan bahwa sintesis kolagen diatur secara negatif oleh pemecahan kolagen.¹⁵ Kerja gabungan MMP-1, MMP-3, dan MMP-9 menurunkan sebagian besar kolagen dermal tipe I dan III.³⁹ AP-1 juga menghambat biosintesis prokolagen di dermis.⁵ Dengan adanya hal tersebut, peningkatan kadar kolagen yang terdegradasi sebagian pada kulit yang menua secara intrinsik mirip dengan kondisi kulit yang mengalami *phototoaging*.⁵ Data menunjukkan bahwa keratinosit epidermis adalah sumber seluler utama MMP yang diproduksi sebagai respons terhadap paparan kulit manusia terhadap iradiasi UV matahari.³⁹ Namun, sel-sel dermal juga dapat memainkan peran dalam produksi epidermal MMPs, melalui mekanisme parakrin tidak langsung, dengan pelepasan faktor pertumbuhan atau sitokin, yang pada gilirannya memodulasi produksi MMP oleh keratinosit epidermis.³⁹

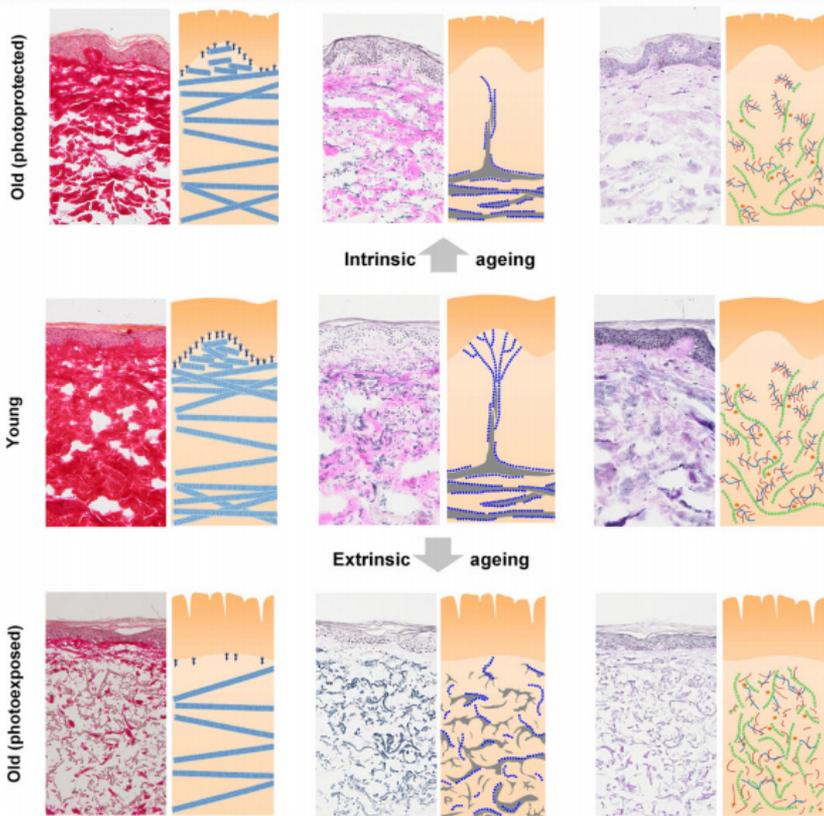
Penuaan kulit intrinsik juga dapat dipengaruhi oleh perubahan hormonal. Perempuan sangat berisiko mengalami patologi terkait usia dan menghabiskan lebih lama kehidupan dalam keadaan pasca *menopause*.¹⁵ *Menopause* ditandai dengan penurunan cepat kadar steroid seks serum yang mempercepat penuaan biologis di seluruh jaringan tubuh.¹⁵ Perubahan fisiologis pasca-*menopause*

terutama terlihat pada kulit, yang kehilangan arsitektur struktural dan menjadi rentan terhadap kerusakan.¹⁵ Defisiensi estrogen memberi banyak dampak negatif untuk proses penyembuhan luka, terutama inflamasi dan granulasi ulang.¹⁵ Secara khusus, kekurangan estrogen dan androgen menyebabkan kekeringan, kerutan, atrofi epidermis, kerusakan kolagen, dan hilangnya elastisitas kulit.⁴⁰

Pada Gambar 2.5, diilustrasikan *remodelling extracellular matrix* (ECM) pada kulit yang menua secara intrinsik dan ekstrinsik. Kolagen kulit, serat elastis, dan glikosaminoglikan (masing-masing divisualisasikan dengan *picrosirrius red*, *Miller elastin*, dan pewarnaan asam periodik) semuanya mengalami *remodelling* yang signifikan dan berbeda pada tiap kulit yang terlindungi dari paparan sinar matahari dan terpapar sinar matahari (kulit populasi muda (*young*): pada lengan bagian dalam atas pasien berusia 23 tahun, kulit populasi tua yang terlindungi dari paparan sinar matahari (*old photoprotected*): pasien berusia 75 tahun spesimen daerah pantat, dan kulit populasi tua yang terpapar sinar matahari (*old photoexposed*): spesimen pada lengan bawah pasien berusia 75 tahun). Secara khusus, sementara atrofi kolagen dermal (khususnya di dermis retikuler) terbukti pada kulit yang menua secara intrinsik, kulit yang menua secara ekstrinsik ditandai dengan reduksi yang *profound* pada pewarnaan kolagen fibrilar dan oleh hilangnya spesifik kolagen VII dari *dermal-epidermal junction* (DEJ). Sistem serat elastis juga mengalami atrofi pada kulit yang menua secara intrinsik karena mikrofibril kaya fibrillin, yang membentuk serat oxytalan di DEJ, terdegradasi secara selektif. Sebaliknya, tahap akhir *photoaging* ditandai dengan akumulasi protein serat elastis yang tidak teratur di seluruh dermis, dalam proses yang disebut *solar elastosis*. Demikian pula, glikosaminoglikan yang hilang pada kulit yang menua secara intrinsik terakumulasi dalam agregat yang tampaknya tidak teratur pada kulit yang menua secara ekstrinsik.³²

Perubahan pada Kulit

Berbagai perubahan kulit terlihat pada kulit yang menua karena paparan sinar matahari yang berkepanjangan.³ Paparan sinar matahari berkontribusi terhadap penurunan integritas dermatologis, yang menyebabkan kulit mudah kendur, pecah, memar, dan gatal.³ Faktor lain yang terkait dengan



Gambar 2.5 Remodelling matriks ekstraseluler pada penuaan secara intrinsik dan ekstrinsik.³²

photoaging termasuk bintik-bintik, spider veins di wajah, kulit kasar dan kasar, dan banyak perubahan lainnya.³ Menurut kajian oleh Listiawan MY, dengan adanya berbagai faktor ekstrinsik seperti gravitasi, kebiasaan merokok, maupun paparan sinar matahari, dapat menimbulkan perubahan pada kulit yang menua, di antaranya *dysplasia* keratinositik, kerutan kasar, maupun timbulnya kulit yang kasar.⁴¹ Sedangkan pada penuaan kulit secara intrinsik, terjadi perubahan berupa lapisan lemak epidermis dan subkutan tipis, penipisan DEJ, serat elastis dan kolagen menurun, serta terjadi proses kerutan serta penurunan elastisitas kulit.⁴¹

Tabel 2.3 Gambaran klinis dan histologis kulit yang mengalami *photoaging* dan mekanisme molekuler terkait.³⁹

Klinis	Histologis	Mekanisme Molekuler
Kulit kasar	Peningkatan pepadatan <i>stratum korneum</i> , berperan penting dalam peningkatan ketebalan lapisan sel granular, ketebalan epidermis berkurang, dan penurunan jumlah <i>muclin</i> epidermis	Penurunan <i>hyaluronan</i> yang berperan penting dalam mendukung arsitektur jaringan dan juga dikenal sebagai faktor penting untuk melindungi kulit dari kekeringan dengan kemampuannya mengikat air
Pigmentasi ireguler		
Bintik pada kulit	Berkurang atau bertambahnya jumlah melanosit hipertrofik, <i>strongly dopa-positive</i>	
Solar lentigines	Pemanjangan <i>rete ridges</i> epidermis; peningkatan jumlah dan melanisasi melanosit	Mutasi gen keratinosit dan melanosit yang berperan dalam pembentukan dan transfer pigmen. Disebutkan pula adanya mutasi faktor sel induk pada keratinosit bertanggung jawab atas pengembangan <i>solar lentigines</i>
Guttate hypomelanosis	Penurunan dopa oksidase-positif, KIT +, dan berkurangnya <i>melanocyte sand</i> dalam melanosit	
Kerutan	Epidermis yang menipis serta perubahan elastotik yang lebih sedikit, tropoelastin, dan kolagen VII bila dibandingkan dengan kulit <i>photoaging</i> di sekitarnya	Radiasi UVB, radiasi infra merah, dan panas meningkatkan sitokin inflamasi, seperti IL-1 α , IL-6, dan TNF α ,

Klinis	Histologis	Mekanisme Molekuler
		<p>yang merangsang keratinosit dan fibroblas dermal untuk menghasilkan <i>matrix metalloproteinase</i> (MMPs), yang mengarah pada degradasi protein matriks ekstraseluler dan induksi kerutan, penghancuran kolagen dan serat elastis, dan pembentukan kerutan pada kulit yang terpapar sinar matahari. Ekspresi MMP-1 dan MMP3 mRNA dan kadar protein meningkat di fibroblas dermal dengan aktivasi ERK dan JNK</p>
Kulit kendur	Hilangnya jaringan elastis di dermis dan serat yang tersisa tidak teratur, memendek, dan terfragmentasi	Paparan radiasi UV menyebabkan keratinosit mensekresi GM-CSF, yang memicu fibroblas dan merangsang ekspresi gen MMP-1 ke tingkat yang lebih besar daripada <i>neprilysin</i> oleh fibroblas dermal dan sekresi IL-6, yang terutama menyebabkan kulit kendur melalui degradasi. Serat kolagen I oleh peningkatan aktivitas MMP-1

Klinis	Histologis	Mekanisme Molekuler
Inelasticity	Akumulasi sejumlah besar homogenisasi dan bahan elastosis amorf biru tua di dermis yang disebut solar elastosis	Radiasi UV, radiasi inframerah, dan panas menyebabkan masuknya neutrofil, yang dikemas dengan enzim proteolitik (seperti eutrophil elastase) yang berpartisipasi dalam proses kerusakan matriks ekstraseluler terutama degradasi kolagen dan serat elastis.
Perubahan vaskular		
Telangiectasia	Pembuluh ektatik sering dengan dinding atrofi	Secara akut, paparan UV merangsang angiogenesis melalui upregulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular melalui aktivasi MEK-ERK dan <i>down-regulation</i> trombospondin-1 melalui aktivasi P13K-Akt pada epidermis manusia, meskipun dengan paparan kronis pembuluh darah dapat menurun pada kulit yang rusak akibat sinar UV.
Purpura senilis	Eritrosit ekstrasvasi dan peningkatan inflamasi perivaskular	Kerapuhan pembuluh darah oleh penurunan kolagen dan serat elastis

KESIMPULAN

Kulit memiliki jalur penuaan dengan adanya faktor internal, namun beberapa faktor lingkungan atau eksternal lain juga berkontribusi pada proses ini dan terkadang mempercepat timbulnya penuaan pada kulit. Hal tersebut dapat menyebabkan fungsi kulit memburuk dan menghasilkan perkembangan

berbagai penyakit yang terkadang membahayakan kualitas hidup atau bahkan kehidupan itu sendiri.

TINDAK LANJUT

Pengetahuan mengenai patofisiologi penyakit kulit terkait usia serta tindakan pencegahan untuk menghindari kerusakan kulit adalah langkah pertama menuju penuaan yang sehat. Dengan adanya berbagai penelitian terbaru yang menjelaskan patogenesis dan mekanisme dalam penuaan kulit, membuka peluang pemahaman yang lebih dalam untuk mempelajari mengenai tata laksana penuaan kulit. Penelitian untuk memahami fenomena alami seperti penuaan sebaiknya tidak hanya untuk kosmetik, namun juga untuk melakukan pencegahan terbaik penyakit terkait usia, termasuk kanker serta meningkatkan pelayanan kesehatan dalam mencegah penuaan dini kulit untuk memperbaiki kualitas hidup pasien.

REFERENSI

1. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018;27(5):729-738. doi:10.1177/0963689717725755
2. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017;26(1):37-46. doi:10.1016/j.jtv.2016.03.002
3. Jafferany M, Huynh T V, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: A clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol*. 2012;51(5):509-522. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05311.x
4. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):3-14. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.07.001
5. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(8):873-884. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x
6. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(2):87-95. doi:10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x
7. Mesa-Arango AC, Flórez-Muñoz SV, Sanclemente G. Mechanisms of skin aging. *Iatreia*. 2017;30(2):160-170. doi:10.17533/udea.iatreia.v30n2a05
8. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: A review. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12(1):54-64. doi:10.1039/c2pp25152c

9. Poljšak B, Dahmane RG, Godić A. Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2012;21(2):33-36. doi:10.2478/V10162-012-0009-0
10. Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, including ultraviolet. *J Autoimmun.* 2010;34(3). doi:10.1016/j.jaut.2009.11.011
11. Cadet J, Richard Wagner J. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(2). doi:10.1101/cshperspect.a012559
12. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1013-1024. doi:10.1016/j.jaad.2012.02.009
13. Kulms D, Schwarz T. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16(5):195-201. doi:10.1034/j.1600-0781.2000.160501.x
14. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103-115. doi:10.1038/cr.2010.178
15. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* Vol 14. Nature Publishing Group; 2009:20-24. doi:10.1038/jidsymp.2009.8
16. Fisher GJ, Wang Z, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of Premature Skin Aging Induced by Ultraviolet Light. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1419-1429. doi:10.1056/nejm199711133372003
17. Krutmann J, Morita A, Chung JH. Sun exposure: What molecular photodermatology tells us about its good and bad sides. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 PART 2):976-984. doi:10.1038/jid.2011.394
18. Halliday GM. Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen.* 2005;571(1-2 SPEC. ISS.):107-120. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.09.013
19. Slominski AT. Ultraviolet radiation (UVR) activates central neuro-endocrine-immune system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(3):121-123. doi:10.1111/phpp.12165
20. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9). doi:10.3390/ijms20092126
21. Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol.* 2002;4(5):E131-E136. doi:10.1038/ncb0502-e131
22. Park JE, Pyun HB, Woo SW, Jeong JH, Hwang JK. The protective effect of kaempferia parviflora extract on UVB-induced skin photoaging in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30(5):237-245. doi:10.1111/phpp.12097

23. Choi YJ, Moon KM, Chung KW, et al. The underlying mechanism of proinflammatory NF- κ B activation by the mTORC2/Akt/IKK α pathway during skin aging. *Oncotarget*. 2016;7(33):52685-52694. doi:10.18632/oncotarget.10943
24. Metelitsa AI, Lauzon GJ. Tobacco and the skin. *Clin Dermatol*. 2010;28(4):384-390. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.03.021
25. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Vol 14. Nature Publishing Group; 2009:53-55. doi:10.1038/jidsymp.2009.13
26. Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B, et al. Skin aging: the dermal perspective. *Clin Dermatol*. 2019;37(4):326-335. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.04.005
27. Mancini M, Lena AM, Saintigny G, et al. MicroRNAs in human skin ageing. *Ageing Res Rev*. 2014;17:9-15. doi:10.1016/j.arr.2014.04.003
28. Nikolakis G, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin mirrors human aging. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2013;16(1):13-28. doi:10.1515/hmbci-2013-0018
29. Quan T, Shao Y, He T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):415-424. doi:10.1038/jid.2009.224
30. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and immune function: Molecular mechanisms to interventions. *Antioxidants Redox Signal*. 2011;14(8):1551-1585. doi:10.1089/ars.2010.3228
31. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin. *Dermatology*. 2007;214(4):352-360. doi:10.1159/000100890
32. Naylor EC, Watson REB, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*. 2011;69(3):249-256. doi:10.1016/j.maturitas.2011.04.011
33. Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet radiation-induced skin aging: The role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging. *Stem Cells Int*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/7370642
34. Listiawan MY. Laser For Skin Rejuvenation. PKB Perdosi. 2013.
35. Kanaki T, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Biomarkers of skin aging. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):433-442. doi:10.1007/s11154-016-9392-x
36. Jeyapalan JC, Sedivy JM. Cellular senescence and organismal aging. *Mech Ageing Dev*. 2008;129(7-8):467-474. doi:10.1016/j.mad.2008.04.001
37. Schroeder P, Gremmel T, Berneburg M, Krutmann J. Partial depletion of mitochondrial DNA from human skin fibroblasts induces a gene expression profile reminiscent of photoaged skin. *J Invest Dermatol*. 2008;128(9):2297-2303. doi:10.1038/jid.2008.57
38. Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462-1470. doi:10.1001/archderm.138.11.1462

39. Kim M, Park HJ. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. In: *Molecular Mechanisms of the Aging Process and Rejuvenation*. InTech; 2016. doi:10.5772/62983
40. Makrantonakia E, Zouboulis CC. Androgens and ageing of the skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(3):240-245. doi:10.1097/MED.0b013e32832b71dc
41. Listiawan MY. Prevention and Treatment of Aging Face in Geriatric. PKB Perdoski. 2018

BAB 3

PILIHAN TERAPI PENUAAN DINI KULIT

PENDAHULUAN

Proses penuaan pada kulit sangat kompleks dan dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik yang lebih banyak dibandingkan dengan organ tubuh lainnya.¹ Efek dari kedua jenis faktor tersebut sebagian besar tumpang tindih satu sama lain. Efek gabungan dari kedua proses penuaan ini juga memengaruhi perubahan matriks dermal.¹ Tanda-tanda klinis utama penuaan kulit termasuk kerutan dan pigmentasi tidak teratur, dipengaruhi oleh kombinasi faktor intrinsik dan ekstrinsik, misalnya radiasi *ultraviolet* (UV), merokok, dan polutan.¹

Kulit mencerminkan tanda-tanda pertama penuaan alami, dan pemeliharaan serta peningkatan kualitasnya telah mendapat perhatian khusus. Dengan bertambahnya usia, fungsi kulit memburuk karena perubahan struktural dan morfologis.² Kulit rentan terhadap perkembangan beberapa penyakit yang bervariasi dari jinak hingga ganas. Dengan jumlah populasi lanjut usia yang diperkirakan akan meningkat dalam beberapa dekade mendatang, pencegahan penyakit kulit akan menjadi isu penting.²

Terdapat beberapa penelitian terbaru mengenai penuaan kulit yang dilakukan untuk menjelaskan mekanisme molekuler yang mendasarinya dan untuk mengembangkan berbagai terapi *anti-aging* dan strategi pencegahannya. Mekanisme molekuler penuaan kulit terutama disebabkan radiasi UV yang menginduksi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan kerusakan DNA, yang menyebabkan peningkatan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP) dan penurunan produksi kolagen dalam keratinosit dan fibroblas, yang mencerminkan aspek sentral penuaan kulit.¹ Selain paparan radiasi UV, faktor ekstrinsik termasuk merokok tembakau, paparan polutan lingkungan, radiasi inframerah, dan panas berkontribusi terhadap penuaan kulit dini.¹ Seperti radiasi UV, faktor-faktor ini menyebabkan pembentukan ROS dan meningkatkan ekspresi MMP, sehingga mempercepat penuaan kulit dengan menginduksi degradasi *extracellular matrix* (ECM).¹ Akumulasi fibril kolagen menghambat sintesis kolagen baru dan menyebabkan degradasi lebih lanjut dari ECM melalui umpan balik positif ini.¹

Kesehatan kulit dianggap sebagai salah satu faktor utama yang mewakili kesejahteraan hidup secara keseluruhan dan persepsi kesehatan pada manusia, sehingga strategi *anti-aging* untuk memerangi tanda-tanda penuaan dan disfungsi kulit telah dikembangkan selama beberapa dekade terakhir.^{3,4} Memahami mekanisme di balik penuaan kulit diperlukan untuk penjelasan mekanisme aksi dari penuaan kulit dan bermanfaat untuk menentukan penggunaan berbagai terapi dan modalitas intervensi yang tepat dan aman.^{2,3}

PILIHAN TERAPI PENUAAN DINI KULIT

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai pilihan terapi penuaan dini kulit. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 3.1 Studi literatur pilihan terapi penuaan dini kulit.

No.	Peneliti	Penelitian
1.	Kim M, Park HJ., 2016	Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. In: <i>Molecular Mechanisms of the Aging Process and Rejuvenation</i> . InTech; 2016
2.	Zouboulis CC, Makrantonaki E., 2011	Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. <i>Clin Dermatol</i> . 2011;29(1):3-14
3.	Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E., 2019	Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. <i>Clin Dermatol</i> . 2019;37(4):365-372
4.	Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC, 2012	Skin anti-aging strategies. 2012;4(3):308-319
5.	Sunder S., 2019	Relevant Topical Skin Care Products for Prevention and Treatment of Aging Skin. <i>Facial Plast Surg Clin North Am</i> . 2019;27(3):413-418
6.	Krutmann J, Schalka S, Watson REB, Wei L, Morita A., 2021	Daily photoprotection to prevent photoaging. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed</i> . 2021;(December 2020):1-8
7.	Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ., 2009	Matrix-degrading Metalloproteinases in Photoaging. <i>J Investig Dermatol Symp Proc</i> . 2009;14(1):20
8.	Poon F, Kang S, Chien AL., 2015	Mechanisms and treatments of photoaging. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed</i> . 2015;31(2):65-74
9.	Stephens TJ, Herndon JH, Colón LE, Gottschalk RW., 2011	The impact of natural sunlight exposure on the UVB-sun protection factor (UVB-SPF) and UVA protection Factor (UVA-PF) of a UVA/UVB SPF 50 sunscreen. <i>J Drugs Dermatology</i> . 2011;10(2):150-155.
10.	Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW., 2008	Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2008;59(2):316-323

No.	Peneliti	Penelitian
11.	Wang SQ, Lim HW., 2011	Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2011;65(4):863-869
12.	Zhang S, Duan E., 2018	Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. <i>Cell Transplant.</i> 2018;27(5):729-738
13.	Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM., 2011	Skin ageing. <i>J Eur Acad Dermatology Venereol.</i> 2011;25(8):873-884
14.	Schagen SK, Zampeli VA, Makrantonaki E, Zouboulis CC., 2012	Discovering the link between nutrition and skin aging. <i>Dermatoendocrinol.</i> 2012;4(3):298
15.	Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM., 2017	The Roles of Vitamin C in Skin Health. <i>Nutrients.</i> 2017;9(8)
16.	Graf J., 2010	Antioxidants and skin care: The essentials. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2010;125(1):378-383
17.	Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C., 2012	Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;(3)
18.	Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C., 2014	Antioxidant supplements and mortality. <i>Curr Opin Clin Nutr Metab Care.</i> 2014;17(1):40-44
19.	Marosz A, Chlubek D., 2014	THE RISK OF ABUSE OF VITAMIN SUPPLEMENTS. <i>Pomeranian J Life Sci.</i> 2014;60(1):60-64
20.	Quan T, Fisher GJ., 2015	Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging. <i>Gerontology.</i> 2015;61(5):427
21.	Araki J, Jona M, Eto H, et al., 2012	Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: Maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. <i>Tissue Eng - Part C Methods.</i> 2012;18(3):176-185

No.	Peneliti	Penelitian
22.	Sundaram H, Mehta RC, Norine JA, et al., 2009	Topically applied physiologically balanced growth factors: A new paradigm of skin rejuvenation. <i>J Drugs Dermatology</i> . 2009;8(5):4-13
23.	Fabi S, Sundaram H.	The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. <i>Facial Plast Surg</i> . 2014;30(2):157-171
24.	Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B., 2010	Evidence and Considerations in the Application of Chemical Peels in Skin Disorders and Aesthetic Resurfacing. <i>J Clin Aesthet Dermatol</i> . 2010;3(7):32
25.	Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Dreno B., 2010	Chemical peels in aesthetic dermatology: An update 2009. <i>J Eur Acad Dermatology Venereol</i> . 2010;24(3):281-292
26.	Carruthers J, Carruthers A., 2007	The evolution of botulinum neurotoxin type A for cosmetic applications. <i>J Cosmet Laser Ther</i> . 2007;9(3):186-192
27.	Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al., 2019	Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. <i>Int J Mol Sci</i> . 2019;20(9)
28.	Quan T, Wang F, Shao Y, et al., 2013	Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. <i>J Invest Dermatol</i> . 2013;133(3):658-667
29.	Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F.	Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. <i>J Eur Acad Dermatology Venereol</i> . 2017;31(3):405-413
30.	Rox Anderson R, Parrish JA., 1983	Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. <i>Science (80-)</i> . 1983;220(4596):524-527
31.	Beigvand HH, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, et al., 2020	Assessment of laser effects on skin rejuvenation. <i>J Lasers Med Sci</i> . 2020;11(2):212-219

No.	Peneliti	Penelitian
32.	Halbina A, Trznadel-Grodzka E, Rotsztejn H., 2014	Fractional laser therapy – the next step in alleviating the symptoms of skin aging (own observations). <i>Przegląd Menopauzalny = Menopause Rev.</i> 2014;13(2):132
33.	Husain Z, Alster TS., 2016	The role of lasers and intense pulsed light technology in dermatology. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol.</i> 2016;9:29
34.	Borges J, Manela-Azulay M, Cuzzi T., 2016	Photoaging and the clinical utility of fractional laser. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol.</i> 2016;9:107
35.	Orringer JS, Sachs DL, Shao Y, et al., 2012	Direct quantitative comparison of molecular responses in photodamaged human skin to fractionated and fully ablative carbon dioxide laser resurfacing. <i>Dermatologic Surg.</i> 2012;38(10):1668-1677
36.	Rhie JW, Shim JS, Choi WS., 2015	A pilot study of skin resurfacing using the 2,790-nm Erbium:YSGG laser system. <i>Arch Plast Surg.</i> 2015;42(1):52-58
37.	Kleidona IA, Karypidis D, Lowe N, Myers S, Ghanem A., 2020	Fractional radiofrequency in the treatment of skin aging: an evidence-based treatment protocol. <i>J Cosmet Laser Ther.</i> 2020;22(1):9-25
38.	Bloom BS, Emer J, Goldberg DJ., 2012	Assessment of safety and efficacy of a bipolar fractionated radiofrequency device in the treatment of photodamaged skin. <i>J Cosmet Laser Ther.</i> 2012;14(5):208-211
39.	Taub AF, Tucker RD, Palange A., 2012	Facial tightening with an advanced 4-MHz monopolar radiofrequency device. <i>J Drugs Dermatology.</i> 2012;11(11):1288-1294
40.	Ablon G., 2018	Safety and effectiveness of an automated microneedling device in improving the signs of aging skin. <i>J Clin Aesthet Dermatol.</i> 2018;11(8):29-34
41.	Cook J, Waughtel J, Lennox KP, Pozner JN., 2020	Fractional radiofrequency microneedling for skin rejuvenation. <i>Dermatological Rev.</i> 2020;1(1):16-19.

No.	Peneliti	Penelitian
42	Listiawan MY, 2018	Prevention and Treatment of Aging Face in Geriatric. PKB Perdoski. 2018
43	Listiawan MY, 2013	Laser For Skin Rejuvenation. PKB Perdoski. 2013
44	Listiawan MY, 2019	Laser Untuk Terapi Photoaging. PIT Medan. 2019
45	Listiawan MY, 2019	Laser Treatment For Melasma, Skin Tone, And Aging. Simposium Dermatovenereology Update Nusantara. 2019
46	Listiawan MY, 2019	Intense Pulsed Light and Other Energy Based Devices For Rejuvenation. ISCOD. 2019
47	Listiawan MY, 2013	Fractionated CO2 Laser Skin Rejuvenation. PKB Perdoski. 2013

Tabir Surya

Sinar UV yang kita hadapi terdiri atas foton UVB dan UVA.⁵ Baik UVB (290–320 nm) dan UVA (320–400 nm), khususnya UVA1 dengan panjang gelombang 340–400 nm, dapat menyebabkan *photoaging*.⁶ Karena sifat fisiknya, radiasi UVB terutama memengaruhi lapisan kulit epidermis, sedangkan sinar UVA dapat menembus lebih dalam ke kompartemen dermal dan secara langsung memengaruhi fibroblas dermal.⁶ Efek UVB pada dermis dianggap dimediasi oleh *keratinocytes-derived*, mediator larut yang dapat diinduksi UVB seperti sitokin tertentu, serta matriks metaloproteinase (MMPs), yang berdifusi ke dalam dermis dan memengaruhi *extracellular matrix* (ECM).⁷ Sebaliknya, radiasi gelombang panjang UVA1 dan dapat secara langsung menyebabkan kerusakan makromolekul pada fibroblas dermal, seperti misalnya menghasilkan penghapusan DNA mitokondria.⁶

Penggunaan tabir surya secara rutin telah terbukti membantu memblokir efek radiasi UV.⁵ *Photoprotection* adalah kunci strategi pencegahan utama dalam *photoaging*.⁸ Langkah-langkah perlindungan yang baik termasuk kombinasi mengenakan pakaian pelindung matahari, aplikasi tabir surya yang tepat dan menghindari sinar matahari selama masa puncak UV.⁸ Tabir surya dengan SPF minimal 30 telah terbukti memiliki efek *anti-aging* serta manfaat perlindungan terhadap kanker kulit.⁹

Tabir surya dapat mencegah sinar UV menyebabkan kerusakan pada lapisan kulit.⁵ Bahan tabir surya dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu organik (atau bahan kimia) yang menyerap foton spesifik sinar UV dan anorganik (atau penghambat fisik) yang memantulkan dan menyebarkan sinar UV.⁸ Di Amerika Serikat, bahan dan penggunaan tabir surya diatur oleh Food and Drug Administration (FDA) sebagai obat bebas. Saat ini, ada tujuh belas bahan tabir surya aktif yang disetujui oleh FDA yang dapat dilihat pada Tabel 3.2.^{10,11}

Tabel 3.2 Bahan aktif tabir surya yang disetujui oleh FDA.

Organik	UVA <ul style="list-style-type: none"> • Oxybenzone (benzophenone-3) • Sulisobenzone (benzophenone-4) • Dioxybenzone (benzophenone-8) • Avobenzone (butyl methoxydibenzoylmethane, Parsol 1789) • Meradimate (menthyl anthranilate) • Ecamsule (terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, Mexoryl SX) 	UVB <ul style="list-style-type: none"> • PABA (para-aminobenzoic acid) • Padimate-O (octyl dimethyl PABA) • Cinoxate (2-ethoxyethyl p-methoxycinnamate) • Octinoxate (octyl methoxycinnamates [OMC]) • Octisalate (octyl salicylate) • Homosalate (homomenthyl salicylate) • Trolamine salicylate (triethanolamine salicylate) • Ensulizole (phenylbenzimidazole sulfonic acid)
	Organik UVA dan UVB <ul style="list-style-type: none"> • Octocrylene 	
Inorganik	<ul style="list-style-type: none"> • Titanium dioxide • Zinc Oxide 	

Tabel 3.3 Kriteria utama tabir surya topikal untuk fotoproteksi harian.

Kriteria tabir surya topikal	
Penggunaan tabir surya	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan setiap hari • Digunakan dalam jumlah yang cukup • Digunakan pada seluruh wajah, termasuk kelopak mata dan bagian periorbita

Kriteria tabir surya topikal	
Perlindungan terhadap UVB, UVA, UVA1, dan VL	SPF minimal 30 dengan UVA-PF tinggi (PF harus disesuaikan dengan garis lintang dan jenis kulit)
Perlindungan tambahan terhadap IRA dan polusi	Bahan antioksidan
Mencegah tanda-tanda penuaan kulit	Bahan aktif <i>anti-aging</i>
Pencegahan melasma dan <i>actinic lentigo</i>	Tabir surya berwarna dengan perlindungan UVB, UVA1, dan HEV
Mencapai <i>compliance optimal</i>	Kosmetisitas, sensorialitas, dan tolerabilitas yang baik Hindari <i>white residues</i>
HEV: <i>high energy visible blue-violet light</i> ; IRA: <i>infrared</i> ; SPF: <i>sun protection factor</i> ; UV: <i>ultraviolet</i> ; VL: <i>visible light</i> .	

Retinoid Topikal

Retinoid secara kimiawi mirip dengan vitamin A, dan tretinoin adalah retinoid pertama yang disetujui untuk penggunaan klinis.¹² Vitamin A (retinol) dan turunannya (retinaldehyde dan tretinoin) adalah kelompok agen yang juga memiliki efek antioksidan.³ Manfaat retinoid dalam membalikkan dan mencegah perubahan penuaan telah didokumentasikan dengan baik dalam literatur.⁵ Retinoid mencapai efeknya di kulit melalui pengaturan ekspresi gen, mengikat reseptor asam retinoid dengan domain pengikatan DNA.⁵ Melalui mekanisme tersebut, retinoid berkontribusi pada prokolagenesis dan meningkatkan pertumbuhan fibroblas.⁵ Retinoid juga dapat menginduksi biosintesis kolagen dan mengurangi ekspresi metaloprotease-1.³

Retinol memiliki efek positif tidak hanya pada penuaan kulit ekstrinsik, tetapi juga intrinsik dan memiliki efek positif yang kuat pada metabolisme kolagen.³ Tretinoin, retinoid generasi pertama non-aromatik, disetujui di Amerika Serikat untuk aplikasi sebagai perawatan antipenuaan dalam konsentrasi 0,05%.³ Tretinoin dapat mengurangi tanda-tanda penuaan dini akibat sinar UV, seperti kerutan, hilangnya elastisitas kulit, dan pigmentasi.³ Perbaikan klinis terjadi setelah beberapa bulan aplikasi, dan kondisi kulit akan terus membaik dengan durasi aplikasi setidaknya 10–12 bulan.¹³ Hasil

klinis *reversible* setelah penghentian terapi, sehingga pengobatan jangka panjang tiga sampai empat kali seminggu dianjurkan untuk mempertahankan manfaat klinis.¹³

Beberapa efek samping retinoid yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan dalam penggunaannya adalah iritasi, eritema, *scaling*, dan kulit kering.⁵ Sebagian besar efek samping memiliki kejadian puncak setelah 2 minggu penggunaan sehari-hari dan akan membaik seiring waktu.⁵ Beberapa rekomendasi untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan kepatuhan penggunaannya termasuk menggunakan pelembap sebelum aplikasi retinoid dan memulai dengan peningkatan aplikasi produk secara perlahan.⁵ Misalnya, daripada memulai aplikasi setiap malam, mungkin disarankan agar pasien mulai menggunakannya dua kali seminggu selama 2 minggu, kemudian meningkatkan aplikasi setiap malam selama 2 minggu, dan akhirnya memajukan aplikasi topikal retinoid ke setiap malam, hingga dapat ditoleransi pasien.⁵

Suplementasi Antioksidan

Pembentukan radikal bebas dan ROS merupakan faktor penting dalam fotokarsinogenesis dan penuaan kulit.¹³ Radiasi UV dan infrared pada kulit adalah penyebab utama terbentuknya radikal bebas. Hipotesis menyebutkan bahwa penggunaan antioksidan dapat menghancurkan radikal bebas ini dan mencegah sel kulit dari kerusakan. Antioksidan yang dimaksud dapat berupa koenzim Q, asam lipoat, vitamin C, dan vitamin E.⁸

Photodamage kronis pada kulit bermanifestasi sebagai penuaan kulit ekstrinsik (*photoageing*).⁴ *Photodamage* DNA dan ROS yang dihasilkan oleh UV adalah peristiwa molekuler awal yang menyebabkan sebagian besar manifestasi histologis dan klinis khas dari *photodamage* kronis pada kulit.⁴ Kerutan dan perubahan pigmentasi berhubungan langsung dengan penuaan dini dan dianggap sebagai manifestasi kulit yang paling penting.³ Strategi yang ditujukan untuk mencegah *photoaging* termasuk menghindari paparan sinar matahari, perlindungan menggunakan tabir surya untuk memblokir atau mengurangi paparan kulit terhadap radiasi UV, retinoid untuk menghambat sintesis kolagenase dan meningkatkan produksi kolagen, serta penggunaan antioksidan terutama dalam kombinasi, untuk mengurangi dan menetralkan radikal bebas.³

Vitamin dan berbagai ekstrak tumbuhan telah didokumentasikan memiliki sifat antioksidan kuat dan telah banyak digunakan untuk tujuan perawatan kulit dan perlindungan kulit, baik sebagai suplemen nutrisi atau untuk aplikasi topikal.² Studi intervensi menunjukkan bahwa penuaan kulit dan memperbaiki kondisi kulit melalui pemberian suplemen nutrisi pilihan merupakan opsi terapi yang dapat dilakukan.¹⁴ Nutrisi antioksidan bertindak melalui mekanisme yang berbeda dan dalam kompartemen yang berbeda, tetapi terutama berfungsi untuk membersihkan radikal bebas dengan beberapa mekanisme, seperti secara langsung menetralkan radikal bebas, mengurangi konsentrasi peroksida dan memperbaiki membran teroksidasi, menghapus besi untuk mengurangi produksi ROS, dan melalui metabolisme lipid, asam lemak bebas rantai pendek, dan ester kolesterol menetralkan ROS.³

Vitamin C (asam askorbat) adalah vitamin yang larut dalam air yang telah terbukti menginduksi sintesis kolagen pada tingkat molekuler.² Vitamin C juga terlibat dalam sintesis kolesterol dan penyerapan zat besi dan meningkatkan bioavailabilitas selenium.² Manifestasi kulit yang paling umum dijelaskan yang menyertai defisiensi vitamin C dikaitkan dengan gangguan sintesis kolagen, seperti pembesaran dan keratosis folikel rambut, terutama pada lengan atas dan “*corkscrew hair*”.²

Vitamin C topikal digunakan dalam berbagai produk kosmetik, misalnya dalam pencerah dispigmentasi kulit, formulasi anti-penuaan, dan perlindungan dari paparan sinar matahari.¹⁴ Penggunaan vitamin C dalam produk kosmetik masih memiliki masalah karena kapasitas reduksinya terjadi sangat cepat dan degradasinya dapat terjadi dengan adanya oksigen bahkan sebelum aplikasi topikal pada kulit.² Kelemahan utama penggunaan Vitamin C termasuk penetrasi yang buruk setelah penggunaan topikal dan ketidakstabilan dengan waktu paruh yang pendek.⁸ Oleh karena itu, turunan esterifikasi digunakan untuk aplikasi topikal.¹³ Terkadang, topikal Vitamin C juga dibuat dengan kombinasi vitamin lain, seperti vitamin E. Aplikasi topikal Vitamin C dalam kombinasi dengan Vitamin E dan asam ferulat, telah terbukti menurunkan pembentukan dimer timin.¹⁵ Dimer timin dapat terbentuk sebagai akibat dari paparan radiasi UV.⁵ Ketika timin menyerap sinar UV, ia menjadi reaktif dengan molekul timin yang berdekatan dalam DNA.⁵ Dimer yang dihasilkan ini membuat RNA polimerase tidak mungkin membaca DNA dengan benar dan dengan demikian menciptakan mRNA yang akurat, mencegah sel melakukan pembentukan protein yang benar.⁵

Vitamin E (α -tokoferol) adalah pembersih radikal bebas, terutama oksigen singlet yang sangat reaktif, serta merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang terlibat dalam menstabilkan membran sel dengan menghambat oksidasi asam lemak tak jenuh ganda seperti asam arakidonat dari fosfolipid membran.² Vitamin E diproduksi oleh kelenjar sebacea melalui bentuk alfa-tokoferol dan gamma-tokoferol. Vitamin E ditemukan di banyak produk perawatan kulit karena efek fotoprotektifnya dalam pengaturan UV dan inframerah, kemampuan melembapkan kulit yang sangat baik dan berfungsi sebagai pengawet dalam kosmetik.¹⁶ Vitamin E yang digunakan sebagai komponen produk kulit memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferatif dalam konsentrasi antara 2 dan 20%, dengan menghaluskan kulit dan meningkatkan kemampuan stratum korneum untuk menjaga kelembapannya, untuk mempercepat epitelisasi, dan berkontribusi pada fotoproteksi kulit.⁴ Meskipun demikian, sebagian besar literatur tentang Vitamin E difokuskan pada hewan dan studi *in vitro*, sehingga studi lebih lanjut pada manusia diperlukan.⁸

Sumber antioksidan yang paling penting disediakan oleh nutrisi yang dikonsumsi sehari-hari.³ Perlindungan antioksidan endogen dapat bersifat non-enzimatik misalnya asam urat, glutathione, bilirubin, tiol, albumin, dan faktor nutrisi, termasuk vitamin dan fenol dan enzimatis misalnya superoksida dismutase, glutathione peroksidase (GSHPx), dan katalase.³ Beberapa peneliti menyarankan bahwa suplemen antioksidan tidak memiliki efek pencegahan terhadap penyakit kronis, dan suplementasi β -karoten, vitamin A, dan E yang berlebihan berpotensi berbahaya dengan efek samping yang tidak diinginkan terutama pada populasi yang bergizi baik, dan sumber antioksidan yang optimal tampaknya berasal dari makanan yang dikonsumsi, bukan dari suplemen antioksidan dalam bentuk pil atau tablet.^{17,18,19} Untuk aplikasi klinis antioksidan yang diperlukan, klinisi harus mengevaluasi status pasien sebelum memberikan resep. Menonaktifkan semua ROS sepenuhnya merupakan hal yang tidak diinginkan, dan pengobatan antioksidan tampaknya bermanfaat untuk penuaan (termasuk penuaan kulit) hanya jika tingkat ROS mengurangi sel-sel sehat.

Hormone replacement therapy (HRT)

Penurunan kadar hormon dan vitamin terkait penuaan meningkatkan substitusi hormon sebagai konsep terapeutik dalam terapi penuaan kulit.

Substitusi hormon pascamenopause mengarah pada perbaikan *barrier* kulit dan kualitas kulit melalui pemeliharaan kandungan kolagen dermal dan dengan meningkatkan sirkulasi kulit dan kualitas rambut.³ Wanita pascamenopause merespons dengan baik terhadap substitusi hormon ketika substitusi diberikan sejak awal *menopause*.³

Telah diketahui dengan baik bahwa terjadi penurunan sintesis hormon secara progresif seiring bertambahnya usia. Tingkat *growth hormone* (GH) dan faktor pertumbuhan seperti insulin-1 (IGF-1), melatonin (nokturnal), TSH, hormon tiroid (T3), dehydroepiandrosterone (DHEA) (bentuk sulfat dan 17-keto-metabolit urine), estrogen dan testosteron semakin menurun.⁴ HRT meningkatkan ketebalan kulit, kandungan kolagen, dan elastisitas dan meningkatkan hidrasi kulit.¹² HRT dengan estrogen dan progesteron telah lama diketahui memiliki efek *anti-aging*, namun dari hasil penelitian yang lebih besar, telah menunjukkan bahwa efek *anti-aging* tersebut belum tentu dapat diharapkan.⁴ Sebaliknya, HRT diduga memiliki risiko kardiovaskular yang lebih tinggi dan peningkatan risiko kanker payudara.⁴

Faktor Pertumbuhan

Faktor pertumbuhan, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular, faktor pertumbuhan epidermal, faktor perangsang koloni granulosit, faktor pertumbuhan turunan trombosit, faktor pertumbuhan keratinosit, dan faktor pertumbuhan hepatosit telah terbukti secara langsung memengaruhi biosintesis kolagen.²⁰ Faktor pertumbuhan kulit manusia dan sitokin penting untuk produksi kolagen, elastin, dan asam hialuronat.⁵ Penting untuk menggabungkan faktor pertumbuhan dan sitokin (disebut secara kolektif sebagai GF) karena mereka bekerja bersama dan mengatur satu sama lain melalui jalur pensinyalan antar dan intraseluler.¹ Peran GF yang ditentukan dalam penyembuhan luka kulit memungkinkan model paralel dikembangkan untuk peran GF dalam peremajaan kulit.¹ Seperti proses penyembuhan luka kulit, GF topikal dan injeksi memiliki potensi untuk memodifikasi jaringan seluler kompleks yang mengarah pada peningkatan sintesis kolagen dan penurunan degradasi kolagen.¹ Oleh karena itu, mereka telah muncul sebagai modalitas terapi yang menarik untuk mengatasi penuaan kulit melalui stimulasi regenerasi sel.^{21,22} Faktanya, GF topikal dapat melewati sawar kulit dan berikatan dengan reseptor permukaan sel, yang memicu kaskade sinyal dan memicu proliferasi keratinosit.²³

Meskipun penelitian telah menunjukkan bahwa aplikasi topikal dari faktor pertumbuhan dan sitokin memiliki efek klinis yang signifikan pada peremajaan kulit, berat molekul yang relatif lebih besar menimbulkan kesulitan.⁵ Faktor pertumbuhan dan sitokin ini biasanya lebih besar dari 15.000 Da, yang menghambat kemampuannya untuk menembus stratum korneum.⁵ Pada umumnya molekul yang lebih besar dari 500 Da mengalami kesulitan melewati stratum korneum untuk mencapai target keratinosit di stratum basal.⁵ Sumber akses lainnya termasuk kelenjar keringat, folikel rambut, dan kulit yang rusak, seperti hasil perawatan laser atau *microneedling*.⁵ Ada sejumlah penelitian terkontrol yang menunjukkan bahwa faktor pertumbuhan yang dioleskan dapat merangsang sintesis kolagen dan penebalan epidermis, yang dikaitkan dengan perbaikan klinis pada tanda-tanda *photoaging*.¹ Karena penggunaan faktor pertumbuhan masih dalam tahap awal, diperlukan studi lanjutan untuk menentukan efektivitasnya.¹

Pengelupasan Kimia (*Chemical Peeling*)

Pengelupasan kimia adalah metode untuk menyebabkan ablasi kimia pada lapisan kulit yang ditentukan untuk menginduksi kulit yang rata dan kencang sebagai hasil dari mekanisme regenerasi dan perbaikan setelah peradangan pada epidermis dan dermis.⁴ Efek pengelupasan kulit kimia adalah merangsang pertumbuhan epidermis baru dan kolagen dengan melanin yang lebih merata.²⁴ Agen pengelupasan spesifik harus dipilih berdasarkan kelainan yang akan diobati dan menggunakan agen dengan tingkat kedalaman pengelupasan yang sesuai, yang ditentukan oleh tingkat histologis atau keparahan patologi kulit untuk memaksimalkan keberhasilan.²⁴ Namun, pertimbangan lain, seperti karakteristik kulit, area kulit yang akan dirawat, masalah keamanan, waktu penyembuhan, dan kepatuhan pasien, juga harus menjadi prioritas untuk hasil keseluruhan terbaik.²⁴

Pengelupasan kimia diklasifikasikan menjadi tiga kategori.²⁵ Pengelupasan superfisial menggunakan α - β -, asam lipo-hidroksi (HA), asam trikloroasetat (TCA) 10–30% yang membuat pengelupasan lapisan epidermis tanpa melampaui lapisan basal, pengelupasan sedang dengan menggunakan TCA di atas 30 hingga 50% untuk mencapai dermis retikuler atas, serta pengelupasan kulit dalam menggunakan TCA >50%, fenol untuk menembus dermis retikuler bawah.⁴ Menggunakan agen pengelupasan kimia kulit dengan kedalaman

yang benar adalah komponen penting untuk kesuksesan terapi.²⁴ Pengelupasan superfisial memengaruhi epidermis dan *dermal-epidermal interface*, yang bermanfaat dalam terapi dyschromias ringan, jerawat, pigmentasi pasca-inflamasi, dan *actinic keratoses* membantu dalam mencapai *radiance* dan luminositas kulit.²⁴ *Peeling* dengan kedalaman sedang dapat digunakan dalam terapi diskromia, seperti solar lentigines, keratosis multipel, bekas luka superfisial, gangguan pigmentasi, dan perubahan tekstur kulit.²⁴ Sedangkan pengelupasan dalam dapat digunakan untuk *photoaging* yang berat, kerutan dalam atau kasar, bekas luka, dan terkadang lesi kulit prakanker.²⁴ Biasanya, pengelupasan dilakukan dengan fenol dalam kombinasi dengan minyak puring, yang dapat menyebabkan denaturisasi secara cepat dari permukaan keratin dan protein lain di dermis dan bagian luar dermis.²⁴ Selain itu, pengelupasan dalam juga dapat menembus dermis retikuler, sehingga dapat memaksimalkan regenerasi kolagen baru.²⁴

Botox dan Dermal Filler

Selama 10 tahun terakhir, penggunaan toksin botulinum dan *dermal filler* untuk tujuan estetika telah meningkat tajam. Toksin botulinum adalah neuromodulator suntik yang digunakan untuk mengurangi garis-garis halus dan kerutan.¹ Toksin berfungsi dengan menghambat pelepasan asetilkolin pada sambungan neuromuskular, mengakibatkan paralisis *flaccid* pada otot target.²⁶ Pilihan terapi saat ini untuk garis kerutan berlebihan, garis glabellar atau *crow feet* seperti operasi atau implan, tidak mengatasi penyebab yang mendasari garis-garis ini, yaitu stimulasi saraf yang berlebihan.⁴ Pemahaman dan evaluasi menyeluruh tentang anatomi dan fisiologi yang relevan dari otot dan kemungkinan perubahan di area yang akan disuntikkan sangat penting.⁴ Dosis untuk pasien tergantung pada area, massa otot, jenis kelamin, dan faktor lainnya secara individual.⁴

Sedangkan *dermal filler* adalah produk, dapat berupa autologus (lemak, *cultured human fibroblast*), kolagen (*bovine-derived*, berasal dari manusia dari kultur jaringan), asam hialuronat berupa nonanimal yang distabilkan atau viskoelastik dari fermentasi bakteri), implan sintetis atau pseudo-sintetis (silikon, *polymethacrylate microspheres*, *poly-L-lactic acid*, mikrosfer kalsium hidroksilapatit tersuspensi dalam gel polisakarida berair, ataupun *alkyl-imide gel polymer*, yang diinjeksikan di dalam atau di bawah kulit untuk

memperbaiki fitur fisik dengan penambahan *soft tissue*.⁴ *Dermal filler* mengisi *rhytides* dan lipatan, dan menggantikan volume jaringan lunak yang hilang selama penuaan kulit kronologis dan membuat kulit tampak lebih muda.^{27,28} Bukti terbaru menunjukkan bahwa *filler* meningkatkan dukungan struktural *extracellular matrix* dan mengembalikan kapasitas fibroblas pada kulit manusia yang menua.²⁹ *Dermal filler* dapat mengembalikan sifat kontraktif fibroblas yang menua ke tingkat yang sama dengan fibroblas normal muda, dan dapat memulihkan pemanjangan fibroblas.²⁷ Selanjutnya, *dermal filler* asam hialuronat menginduksi sintesis kolagen tipe I melalui aktivasi jalur pensinyalan TGF- β di fibroblas, serta meningkatkan proliferasi fibroblas.²⁸

Berdasarkan kajian oleh Listiawan, pendekatan perawatan menggunakan botox dan *filler* terbaru adalah dengan membatasi gerakan, *volumizing*, dan *contouring*, berupa merawat beberapa area wajah, menggunakan kombinasi *filler* asam hialuronat dan BoNTA (misalnya mengangkat dan membentuk alis), memperluas perawatan wajah bagian bawah dengan BoNTA, terutama dalam kombinasi dengan *filler* asam hialuronat, membentuk garis rahang dengan *filler* asam hialuronat, menggunakan BoNTA untuk reduksi masseter, *volumizing* periorbital dengan *filler* asam hialuronat, pemulihan proyeksi malar dengan *filler* asam hialuronat, dan pencegahan garis-garis kerutan dengan BoNTA.³⁰

Laser Resurfacing

Laser resurfacing adalah teknologi peremajaan kulit yang dikembangkan untuk menargetkan tanda-tanda kulit akibat *photodamage*.¹ Prosedur laser didasarkan pada teori fototermolisis selektif.³¹ Laser untuk peremajaan kulit dibagi menjadi laser ablatif, contohnya CO₂ dan Er:YAG, nonablatif berupa PDL, KTP, laser infrared, Nd:YAG 1320 nm, diode 1450 nm, serta laser fraksional yang terdiri atas laser ablatif dan non ablatif, seperti dirangkum pada Tabel 3.4.³²⁻³⁴

Tabel 3.4 Karakteristik laser untuk peremajaan kulit.^{33,34}

Tipe laser	Sumber laser	Panjang gelombang	Mekanisme aksi
Laser ablatif	<ul style="list-style-type: none">• CO₂• Er:YAG	<ul style="list-style-type: none">• 10600 nm• 2940 nm• 2790 nm	Secara termal mengikis dan menguapkan epidermis & daerah atas dermis

Tipe laser	Sumber laser	Panjang gelombang	Mekanisme aksi
Laser non-ablatif	<ul style="list-style-type: none"> • IPL • High dose PDL • Low dose PDL • PPTP • Nd:YAG • Diode lasers • Erbium glass lasers • Alexandrite lasers 	<ul style="list-style-type: none"> • 500-1299 nm • 585-595 nm • 589-598 nm • 532 nm • 1032 & 1064 nm • 1450 nm • 1540 nm 	Mengencangkan kulit dengan merangsang sintesis kolagen oleh proses penyembuhan luka. Lebih sedikit destruktif dibandingkan laser ablatif. Memanaskan dermis.
Laser fraksional	<ul style="list-style-type: none"> • Er:YAG • CO₂ • Erbium glass 	<ul style="list-style-type: none"> • 2940 nm • 10600 nm • 1540, 1550 nm • 1440, 1540, 1550, 1556 nm • 1440-1540-1550-1156 nm 	Membuat kolom balok pada kedalaman kulit tanpa melukai ruang antar kolom. Fraksional ablatif memanaskan epidermis & dermis atas. Kolom dari laser fraksional nonablatif memanaskan kolom dermis dalam
PBM	LED, laser, broad light waves	Panjang gelombang <i>red</i> & <i>near infrared</i>	Perlakuan tanpa reaksi termal sebagai reaksi fotofisika atau fotokimia

Er:YAG, erbium: yttrium aluminum-garnet; Er:DYSGG, erbium-doped yttrium scandium gallium garnet; PPTP, pulsed potassium titanyl phosphate; Nd:YAG, neodymium-doped yttrium aluminum garnet; PBM, photobiomodulation; IPL, *intense pulsed light*; PDL, *pulsed dye laser*.

Laser ablatif melakukan evaporasi pada jaringan kulit dan karenanya, modalitas ini lebih agresif, berbeda dengan laser nonablatif ringan yang membuat kulit tetap utuh. Namun, meski laser ablatif mengurangi waktu perawatan dan menyebabkan proses pemulihan yang lebih sulit, modalitas ini tetap menjadi laser yang menciptakan kesan paling dramatis.³³ Laser ablatif yang paling umum digunakan untuk peremajaan kulit adalah CO₂, erbium-doped yttrium aluminium garnet (Er:YAG), dan erbium-doped yttrium scandium gallium garnet.³³

Menurut kajian oleh Listiawan, penggunaan laser ablatif CO₂ *continuous wave* adalah dengan *short pulse*, panjang gelombang 10.600 nm, dan kromofor target adalah air.³⁵ Tujuan terapi ini adalah denaturasi kolagen sehingga menstimulasi pembentukan kolagen baru, serta paling baik digunakan untuk *perioral/periorbital fine rhytides*.³⁵ Terdapat beberapa jenis laser ablatif CO₂ yang dapat digunakan, seperti laser ablatif CO₂ *ultrapulse*, yang menggunakan *single pulse*, durasi bervariasi antara 600 µs – 1 ms, dengan energi sebesar 500 mJ, serta *Sharplan SilkTouch, FeatherTouch*, yang melakukan *scanning* titik fokus pada kulit dengan cepat, sifat *SilkTouch* memiliki keunggulan berupa evaporasi epidermis sempurna, serta *FeatherTouch* untuk evaporasi dangkal.³⁵

Contoh lain dari laser ablatif adalah laser ablatif Er:YAG, yang menggunakan kristal YAG dan mineral erbium.³² Dengan panjang gelombang 2940 nm, laser ini memiliki tingkat absorpsi 16x lebih besar dibandingkan laser ablatif CO₂.³² Namun, dengan kedalaman penetrasi yang terbatas, akan menghasilkan ablasi dangkal, sehingga lebih sedikit terjadi kontraksi kolagen dan kurang efektifnya hemostasis.³² Perubahan histologis yang dapat diamati setelah penggunaan laser ini adalah terjadinya neokolagenesis.³⁵ Laser ablatif Er:YAG memiliki keunggulan dibandingkan laser ablatif CO₂, yaitu waktu penyembuhan yang relatif lebih singkat dan efek samping yang lebih sedikit.³⁵ Namun, karena terbatasnya kontraksi kolagen pada penggunaan laser ini, maka hasil terapi cenderung kurang impresif.³⁵

Laser nonablatif lebih sedikit menimbulkan kerusakan dibandingkan laser ablatif dan membuat kulit menjadi tegang dengan merangsang produksi kolagen di dermis, sedangkan epidermis dilindungi melalui pendinginan kulit.³³ Jenis laser ini bersifat kurang agresif dibandingkan laser optik dan karena stimulasi kolagen di dermis, membuat kulit lebih kencang.³³ Meski menciptakan hasil klinis yang kurang impresif dibandingkan dengan laser ablatif, namun laser nonablatif memiliki efek samping yang cenderung lebih ringan.³⁵ Terdapat berbagai pilihan perangkat laser nonablatif dan IPL, termasuk sistem Nd:YAG (1.064 dan 1.320 nm), dioda (980 dan 1.450 nm), erbium: glass (Er:glass, 1.540 nm), PDL, KTP, dan contoh nonlaser adalah IPL (500-1.200 nm), radiofrekuensi, serta ultrasonik.³⁶³⁵ Mirip dengan laser ablatif, modalitas ini terutama menargetkan air dermal dengan metode pemanasan

termal pada dermis, yang menyebabkan pemanasan kolagen, *remodelling*, dan regenerasi dermal.^{36,37} Pada penggunaan modalitas ini, cedera epidermal dan penguapan jaringan tidak terjadi karena aplikasi pendinginan epidermal terjadi secara bersamaan.³⁶

Berdasarkan kajian oleh Listiawan MY (year), salah satu contoh laser nonablatif adalah *Pulsed Dye Laser* (PDL), dengan panjang gelombang 585 nm dan 595 nm, yang biasanya digunakan dalam terapi lesi vaskular dan merupakan terapi *gold standard* dalam perawatan anomali vaskular.³⁵ Contoh lain adalah laser KTP, *potassium titanyl phosphate*, dengan panjang gelombang 532 nm menargetkan kromofor oksihemoglobin serta melanin yang mengalami dispigmentasi akibat *photodamage*.³² Penggunaan kombinasi laser KTP dan Nd:YAG menimbulkan efek sinergis sehingga perbaikan klinis lebih baik, namun juga memiliki beberapa penyulit, seperti eritema, edema, nyeri, dan krustasi.³² Beberapa pilihan laser nonablatif yang menggunakan sinar inframerah adalah Nd:YAG 1320 nm (*CoolTouch*), diode 1450 nm (*Smoothbeam*), dan *erbium glass* akan memicu pemanasan kolagen yang menghasilkan *remodelling*.³⁵ Modalitas-modalitas ini memiliki efek klinis cukup baik untuk perbaikan keriput, dan dalam pemeriksaan histologis akan ditemukan neokolagenesis.³⁵ Secara klinis, penggunaannya akan menimbulkan efek samping berupa eritema atau edema ringan.³⁵ Kelemahan modalitas ini adalah mekanisme kerjanya yang hanya terbatas pada dermis.³²

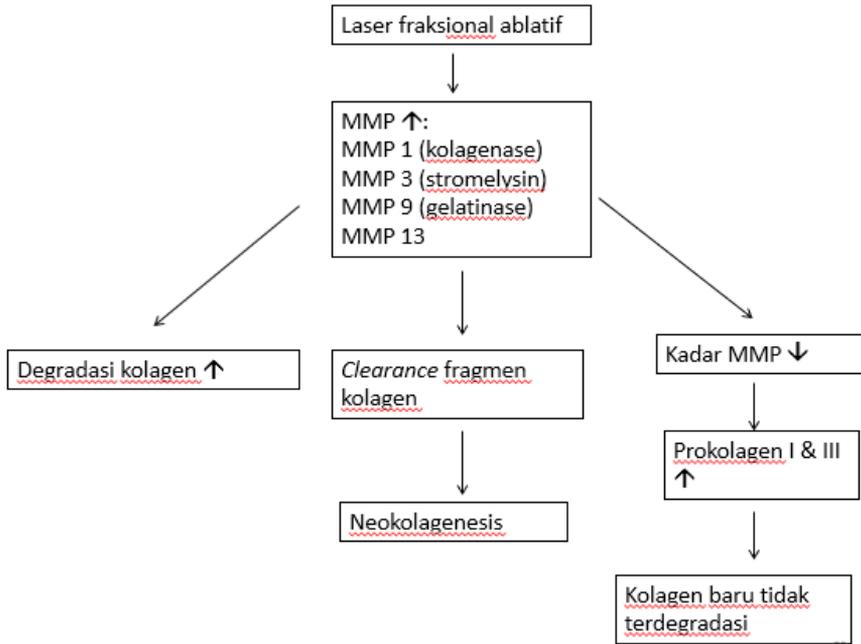
Laser nonablatif dapat digunakan dengan aman pada kulit nonfasial karena epidermis terhindar dari kerusakan, serta dikaitkan pula dengan pemulihan yang lebih cepat dan insiden efek samping pasca tindakan yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan laser ablatif.³⁶ Efek samping eritema dan edema pasca tindakan biasanya akan membaik dalam 24–48 jam dan efek samping signifikan lainnya jarang terjadi.³⁶ Efek samping berupa pembentukan *blister*/kulit melepuh adalah komplikasi yang jarang terjadi dan biasanya disebabkan pendinginan epidermal yang tidak mencukupi.³⁶

Contoh nonlaser dengan sifat nonablatif adalah penggunaan IPL, yang menggunakan gelombang cahaya nonkoheren antara 500–1299 nm dengan rentang spektrum elektromagnetik yang visible dan mid-infrared, menghasilkan cahaya dengan intensitas tinggi selama periode waktu yang

sangat singkat.³⁸ Mekanisme aksi IPL adalah dengan memanaskan kolagen dalam dermis, kemudian terjadi penyerapan selektif cahaya dalam hemoglobin atau air jaringan, sehingga terjadi pembentukan zona perbaikan kulit dan sintesis kolagen selanjutnya. Umumnya, indikasi penggunaan IPL adalah untuk lesi pigmentasi dan vaskular, namun IPL juga dapat digunakan untuk peremajaan kulit. Keunggulan utama kemampuan IPL dalam prosedur peremajaan kulit adalah kemampuannya untuk menargetkan kromofor hemoglobolobin melamin atau air jaringan, sedangkan kelemahannya adalah inkonsistensi *fluence* dan spektrum yang dipancarkan, serta ketidakmampuan cahaya untuk difokuskan.³⁸

Konsep dasar peremajaan kulit dengan laser fraksional adalah proses penyembuhan luka yang diinduksi laser.²⁷ Secara umum, peremajaan kulit menggunakan laser fraksional dapat dibagi menjadi dua, yaitu ablatif yang melibatkan penguapan epidermis dan mungkin lapisan atas dermis, *Micro Epidermal Necrotic Debris* (MEND), ketika penipisannya diisi oleh serat kolagen dari daerah sekitar yang tidak rusak, dan non-ablatif, dengan mengontrol jaringan yang terlalu panas, yaitu *Micro Thermal Zones* (MTZ).³⁴ Stimulasi kolagen terjadi melalui sinar laser fraksional, yang akan mencapai area yang dipilih sambil menjaga pulau-pulau kulit yang sehat.³⁹ Pulau-pulau ini mempercepat proses sikatrisasi jaringan yang dirawat dan mempersingkat waktu pascatindakan.³⁹

Fractional laser resurfacing melibatkan sinar mikroskopis kecil dari energi diterapkan pada kulit, dan merawat fraksi kecil dari kulit setiap sesi, meninggalkan area di antara setiap area yang terbuka.²⁷ Dengan cara ini, energi laser yang menembus dalam kolom kulit akan memanaskan dermis dan merangsang *remodeling* matriks, sekaligus memungkinkan profil keamanan yang lebih baik dan penyembuhan yang cepat.⁴⁰ Kolagen baru diproduksi pada saat yang sama dengan regenerasi kulit yang sedang berlangsung di area yang terkena laser, yang dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi.³⁴ Epidermis mengalami deskuamasi superfisial setelah beberapa hari mengalami eritema dan edema jaringan.³⁴ Setelah itu, ketegangan kulit akan membaik, permukaan kulit menjadi lebih halus, dan warna menjadi lebih seragam.³⁴



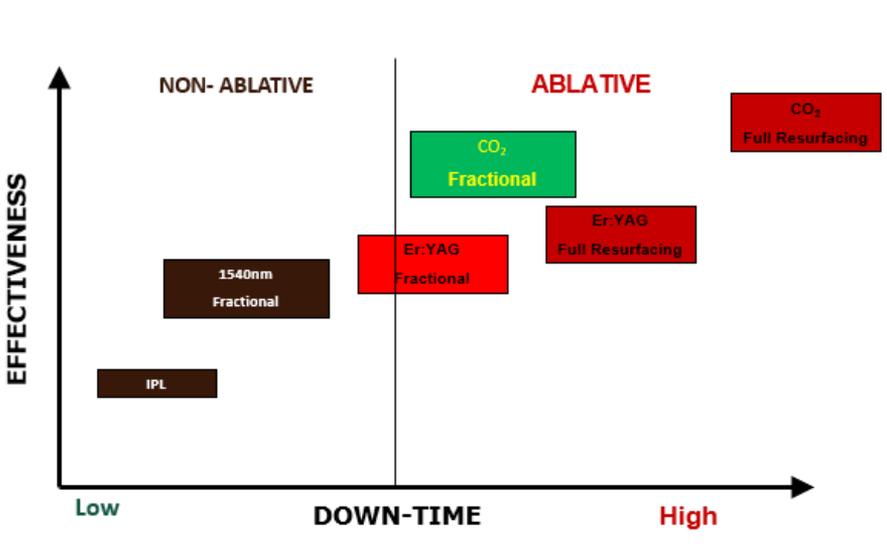
Gambar 3.1 Efek penggunaan laser fraksional ablatif.³⁵

Penggunaan laser fraksional ablatif memiliki efek klinis hampir sama seperti laser ablatif, namun dengan efek samping yang lebih minimal.³⁵ Salah satu contohnya adalah laser CO₂ ablatif fraksional dengan panjang gelombang 10600 nm. Sebelum melakukan prosedur, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan, seperti pemilihan pasien.⁴¹ Kriteria pasien yang ideal untuk menggunakan prosedur ini adalah pasien dengan tipe kulit *Fitzpatrick* I-IV dan menjadi kontraindikasi pada pasien dengan riwayat keloid sebelumnya, penyakit vaskular kolagen, baru saja melakukan operasi *face-lifts*, blefaroplasti, dan pasien dengan jumlah adneksa yang berkurang, seperti pada dermatitis radiasi dan morfea.⁴¹ Prosedur laser fraksional ablatif biasanya dilakukan sebagai prosedur tunggal karena menghasilkan dampak klinis yang kuat dibandingkan dengan laser fraksional nonablatif.³⁶

Penggunaan laser CO₂ *long pulse* memiliki manfaat menghasilkan efek paling dramatis dalam perawatan *deep facial rhytides*, namun memiliki kelemahan yaitu meningkatnya efek samping dan *down time*, dengan menggabungkan sifat fototermolisis fraksional ablatif, dapat meningkatkan waktu penyembuhan dan keamanan pada pasien, tanpa mengurangi efek keberhasilan terapi.⁴¹ Setelah perawatan laser CO₂ fraksional, ekspresi MMP-1, -3, dan -9 meningkat secara signifikan selama beberapa waktu, diikuti oleh induksi protokollagen tipe I dan III.⁴⁰ Sistem Erbium:YAG, *yttrium-scandium-gallium garnet* (YSGG) dan Er:YSGG (2790-nm) adalah laser fraksional ablatif alternatif dengan hasil *anti-aging* yang signifikan.⁴²

Beberapa pilihan laser fraksional nonablatif yang tersedia secara komersial, termasuk sistem laser Nd:YAG (1.440 nm), dioda (1.440 nm), erbium (1.410, 1.540, dan 1.550 nm), dan thulium (1.927 nm).³⁶ Laser ini sering digunakan untuk terapi *facial* dan *non-facial rhytides*, *dyschromia*, dan bekas luka.³⁶ Saat ini, penggunaan *erbium glass lasers* 1540-1550 nm (Fraxel, Mosaic), yang dapat membuat kolom pada jaringan kulit dengan mengontrol panas berlebih pada kedalaman sekitar 1 mm tanpa penguapan atau merusak integritas permukaan kulit, digunakan dalam teknologi fraksional untuk peremajaan kulit yang bersifat nonablatif.³⁴ Penggunaan modalitas ini dapat menghasilkan perbaikan ringan hingga sedang dengan 5–6 kali sesi terapi setiap 1–4 minggu.³⁶ Efek samping yang mungkin dapat ditimbulkan adalah hiperpigmentasi, erupsi akneiformis, infeksi virus, eritema, dan edema.³²

Berdasarkan kajian oleh Listiawan, *gold standard* modalitas *laser resurfacing* untuk peremajaan kulit adalah laser ablatif CO₂, namun modalitas ini memiliki kekurangan, yaitu timbulnya efek samping yang besar.³² Penggunaan laser nonablatif dapat menjadi pilihan karena efek sampingnya yang cenderung lebih ringan dibandingkan laser ablatif, namun memiliki hasil yang kurang memuaskan.³² Sedangkan penggunaan laser fraksional memiliki efek klinis yang impresif, hampir mendekati hasil dengan penggunaan laser ablatif CO₂, dengan efek samping yang lebih minimal.³² Tentunya, pilihan terapi harus melalui evaluasi pre-operatif, termasuk tipe kulit, derajat *photoaging*, riwayat sikatriks, riwayat penyembuhan luka sebelumnya, ada atau tidaknya infeksi, serta harapan yang realistis dari pasien.³⁵



Gambar 3.2 Perbandingan efektivitas teknik *laser resurfacing* untuk peremajaan kulit.³⁰

Fractional Radiofrequency

Perangkat *radiofrequency* (RF) menggunakan radiasi elektromagnetik untuk menghantarkan arus listrik bolak-balik ke jaringan biologis, menyebabkan gerakan partikel bermuatan melawan resistansi jaringan (*impedansi*).⁴³ *Radiofrequency* (RF) menghasilkan panas ketika hambatan listrik jaringan mengubah arus listrik menjadi energi panas.²⁷ Panas menyebabkan kontraksi kolagen awal dan sintesis kolagen baru berikutnya melalui proses perbaikan jangka panjang, menghasilkan *remodeling* jaringan kulit dan pengencangan kulit.⁴³

RF monopolar menginduksi peningkatan jumlah rata-rata kolagen tipe I dan III, dan meningkatkan kualitas serat elastis dan elastosis surya, memperbaiki *laxity*, tekstur, dan kerutan kulit.⁴⁴ Efek peremajaan kulit dengan RF bipolar adalah menginduksi sintesis kolagen, serta memiliki manfaat untuk memperbaiki kerutan dan tekstur kulit.⁴⁵ Efek *radiofrequency* pada kulit tergantung pada karakteristik jaringan, seperti suhu dan hidrasi, serta spesifikasi prosedur.⁴³ Secara khusus, daya dan durasi *pulse* menentukan jumlah energi yang dikirim dan suhu yang dicapai, memengaruhi respons

jaringan dan tingkat kerusakan (misalnya denaturasi protein, koagulasi kolagen, penguapan, dan ablasi termal).⁴³

Microneedling

Microneedling, juga dikenal sebagai *percutaneous collagen induction (PCI)*, adalah teknik invasif minimal ketika operasi subkutan merangsang kolagen di bawah bekas luka dan kerutan yang ditarik.⁴⁶ Prosedur menggunakan tindakan yang relatif sederhana yang tampaknya efektif dalam terapi kerutan wajah, *skin laxity*, dan tekstur kulit.⁴⁶ Perangkat ini relatif hemat biaya, dapat ditoleransi dengan baik dengan sedikit rasa sakit, ketidaknyamanan, atau *downtime*. Efek samping yang dapat terjadi cenderung lebih sedikit dan mudah diatasi, dibandingkan dengan teknologi invasif lainnya, seperti laser ablatif dan *radiofrequency*.⁴⁶

Microneedling juga dapat dilakukan dengan *radiofrequency*, yang disebut dengan *radiofrequency microneedling (RFM)*. Modalitas ini memberikan energi fraksional melalui serangkaian *microneedles*, tetapi dapat mencapai tingkat kulit yang lebih dalam daripada yang dapat dilakukan oleh *laser resurfacing*.⁴⁷ Berbeda dengan energi laser yang menghasilkan panas melalui fototermolisis selektif (misalnya, dengan menargetkan air sebagai kromofor dalam kasus laser CO₂ dan erbium), RFM bekerja dengan mengirimkan energi frekuensi radio (RF) langsung ke jaringan kulit.⁴⁷ Terdapat beberapa perangkat RFM saat ini di pasaran, dan semuanya bekerja melalui prinsip dasar yang sama, yaitu mengendalikan cedera pada dermis dan epidermis, serta memberikan energi untuk merangsang produksi kolagen.⁴⁷

KESIMPULAN

Kulit mengikuti jalur penuaan, sedangkan selain faktor internal, beberapa faktor lingkungan berkontribusi pada proses ini dan terkadang mempercepat timbulnya penuaan pada kulit yang menyebabkan fungsi kulit memburuk dan menghasilkan perkembangan berbagai penyakit yang terkadang membahayakan kualitas hidup atau bahkan kehidupan itu sendiri. Berbagai pendekatan *anti-aging*, termasuk dengan beberapa terapi oral, topikal, prosedur berbasis energi, dan filler dapat mengembalikan fitur molekuler penuaan kulit. Memahami mekanisme molekuler penuaan kulit akan sangat membantu mengidentifikasi target baru untuk perawatan *anti-aging*.

TINDAK LANJUT

Memahami mekanisme *aging* adalah kunci dalam memahami perubahan histologis dan manifestasi klinis dari masalah umum ini. Dermatologi estetika harus berkontribusi pada “*healthy aging*”, tidak hanya dalam sisi kosmetik, namun juga memainkan peran penting dalam pencegahan, regenerasi, dan penundaan penuaan kulit dengan menggabungkan pengetahuan tentang kemungkinan terapi lokal dan sistemik, perangkat instrumental, dan prosedur invasif. Terdapat pertumbuhan besar dalam berbagai pilihan pengobatan dalam beberapa tahun terakhir mengenai terapi *aging*. Meskipun penting untuk melanjutkan pertumbuhan berbagai studi tersebut, pencegahan melalui metode fotoproteksi masih tetap menjadi pilihan manajemen terbaik saat ini.

REFERENSI

1. Kim M, Park HJ. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. In: *Molecular Mechanisms of the Aging Process and Rejuvenation*. InTech; 2016. doi:10.5772/62983
2. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):3-14. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.07.001
3. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol*. 2019;37(4):365-372. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.04.002
4. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. 2012;4(3):308-319.
5. Sunder S. Relevant Topical Skin Care Products for Prevention and Treatment of Aging Skin. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(3):413-418. doi:10.1016/J.FSC.2019.04.007
6. Krutmann J, Schalka S, Watson REB, Wei L, Morita A. Daily photoprotection to prevent photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;(December 2020):1-8. doi:10.1111/phpp.12688
7. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading Metalloproteinases in Photoaging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):20. doi:10.1038/JIDSYMP.2009.8
8. Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(2):65-74. doi:10.1111/PHPP.12145
9. Stephens TJ, Herndon JH, Colón LE, Gottschalk RW. The impact of natural sunlight exposure on the UVB-sun protection factor (UVB-SPF) and UVA protection Factor

- (UVA-PF) of a UVA/UVB SPF 50 sunscreen. *J Drugs Dermatology*. 2011;10(2):150-155. Accessed August 4, 2021. <https://europepmc.org/article/med/21283919>
10. Hessel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):316-323. doi:10.1016/J.JAAD.2008.03.038
 11. Wang SQ, Lim HW. Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):863-869. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.025
 12. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018;27(5):729-738. doi:10.1177/0963689717725755
 13. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(8):873-884. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x
 14. Schagen SK, Zampeli VA, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):298. doi:10.4161/DERM.22876
 15. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*. 2017;9(8). doi:10.3390/NU9080866
 16. Graf J. Antioxidants and skin care: The essentials. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(1):378-383. doi:10.1097/PRS.0b013e3181c2a571
 17. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3). doi:10.1002/14651858.cd007176.pub2
 18. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(1):40-44. doi:10.1097/MCO.000000000000009
 19. Marosz A, Chlubek D. THE RISK OF ABUSE OF VITAMIN SUPPLEMENTS. *Pomeranian J Life Sci*. 2014;60(1):60-64. doi:10.21164/POMJLIFESCI.12
 20. Quan T, Fisher GJ. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging. *Gerontology*. 2015;61(5):427. doi:10.1159/000371708
 21. Araki J, Jona M, Eto H, et al. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: Maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. *Tissue Eng - Part C Methods*. 2012;18(3):176-185. doi:10.1089/ten.tec.2011.0308
 22. Sundaram H, Mehta RC, Norine JA, et al. Topically applied physiologically balanced growth factors: A new paradigm of skin rejuvenation. *J Drugs Dermatology*. 2009;8(5):4-13. Accessed August 3, 2021. <https://europepmc.org/article/med/19562882>

23. Fabi S, Sundaram H. The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *Facial Plast Surg.* 2014;30(2):157-171. doi:10.1055/S-0034-1372423
24. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, Roberts WE, Starker I, Wang B. Evidence and Considerations in the Application of Chemical Peels in Skin Disorders and Aesthetic Resurfacing. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(7):32. Accessed August 4, 2021. /pmc/articles/PMC2921757/
25. Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Dreno B. Chemical peels in aesthetic dermatology: An update 2009. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(3):281-292. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03409.x
26. Carruthers J, Carruthers A. The evolution of botulinum neurotoxin type A for cosmetic applications. *J Cosmet Laser Ther.* 2007;9(3):186-192. doi:10.1080/14764170701411470
27. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9). doi:10.3390/ijms20092126
28. Quan T, Wang F, Shao Y, et al. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):658-667. doi:10.1038/jid.2012.364
29. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(3):405-413. doi:10.1111/jdv.13977
30. Listiawan MY. Prevention and Treatment of Aging Face in Geriatric. PKB Perdoski. 2018
31. Rox Anderson R, Parrish JA. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science (80-).* 1983;220(4596):524-527. doi:10.1126/science.6836297
32. Listiawan MY. Laser For Skin Rejuvenation. PKB Perdoski. 2013.
33. Beigvand HH, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, et al. Assessment of laser effects on skin rejuvenation. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(2):212-219. doi:10.34172/JLMS.2020.35
34. Halbina A, Trznadel-Grodzka E, Rotsztein H. Fractional laser therapy – the next step in alleviating the symptoms of skin aging (own observations). *Przegląd Menopauzalny = Menopause Rev.* 2014;13(2):132. doi:10.5114/PM.2014.42716
35. Listiawan MY. Laser untuk Terapi Photoaging. PIT Medan. 2019
36. Husain Z, Alster TS. The role of lasers and intense pulsed light technology in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:29. doi:10.2147/CCID.S69106
37. Listiawan MY. Laser Treatment For Melasma, Skin Tone, And Aging. Simposium Dermatovenereology Update Nusantara. 2019
38. Listiawan MY. Intense Pulsed Light and Other Energy Based Devices For Rejuvenation. ISCOD. 2019

39. Borges J, Manela-Azulay M, Cuzzi T. Photoaging and the clinical utility of fractional laser. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:107. doi:10.2147/CCID.S77996
40. Orringer JS, Sachs DL, Shao Y, et al. Direct quantitative comparison of molecular responses in photodamaged human skin to fractionated and fully ablative carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatologic Surg*. 2012;38(10):1668-1677. doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02518.x
41. Listiawan MY. Fractionated CO2 Laser Skin Rejuvenation. PKB Perdoski. 2013
42. Rhie JW, Shim JS, Choi WS. A pilot study of skin resurfacing using the 2,790-nm Erbium:YSGG laser system. *Arch Plast Surg*. 2015;42(1):52-58. doi:10.5999/aps.2015.42.1.52
43. Kleidona IA, Karypidis D, Lowe N, Myers S, Ghanem A. Fractional radiofrequency in the treatment of skin aging: an evidence-based treatment protocol. *J Cosmet Laser Ther*. 2020;22(1):9-25. doi:10.1080/14764172.2019.1674448
44. Bloom BS, Emer J, Goldberg DJ. Assessment of safety and efficacy of a bipolar fractionated radiofrequency device in the treatment of photodamaged skin. *J Cosmet Laser Ther*. 2012;14(5):208-211. doi:10.3109/14764172.2012.724534
45. Taub AF, Tucker RD, Palange A. Facial tightening with an advanced 4-MHz monopolar radiofrequency device. *J Drugs Dermatology*. 2012;11(11):1288-1294.
46. Ablon G. Safety and effectiveness of an automated microneedling device in improving the signs of aging skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(8):29-34.
47. Cook J, Waughtel J, Lennox KP, Pozner JN. Fractional radiofrequency microneedling for skin rejuvenation. *Dermatological Rev*. 2020;1(1):16-19. doi:10.1002/der2.10

BAB 4

PENGGUNAAN PRODUK METABOLIT SEL PUNCA DALAM TERAPI PENUAAN DINI KULIT

PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ vital yang berfungsi tidak hanya berfungsi sebagai pelindung terhadap faktor lingkungan, tetapi juga dalam sintesis, pemrosesan, dan metabolisme biomolekul struktural seperti lipid, protein, dan glikan, serta dalam produksi dan sekresi hormon.¹ Penuaan kulit adalah proses biologis kompleks yang dapat terlihat melalui penampilan individu dan disebabkan oleh faktor intrinsik seperti struktural dan hormonal, serta faktor lingkungan atau ekstrinsik seperti sebagai radiasi *ultraviolet* (UV) dan bahan kimia.^{1,2}

Perubahan fisiologis yang terkait dengan penuaan kulit sering bermanifestasi dalam bentuk *xerosis*, hilangnya elastisitas kulit secara dramatis karena kerusakan serat kolagen dan elastin, serta gangguan fungsi *barrier*, *striae*, modifikasi *rhytides* dan kekurangan dalam sifat regeneratif kulit (pergantian sel epidermis yang efisien), yang semuanya pada akhirnya mengakibatkan penipisan kulit, atrofi lemak malar dan perubahan pigmentasi.^{1,2}

Sejak penemuan sel punca multipoten oleh Till dan McCulloch pada tahun 1961, studi lebih lanjut mengenai fungsi sel punca telah diidentifikasi untuk memfasilitasi perkembangan sel baru dan mempertahankan homeostasis sel normal saat ini.^{3,4} Salah satu aplikasi penting dari aspek biologi sel punca adalah bagaimana sel-sel ini dapat digunakan dalam konteks penuaan dan disfungsi terkait usia.⁴ Selama penuaan, DNA mengakumulasi kerusakan, merusak homeostasis protein, fungsi sel dan komunikasi antarsel, serta gangguan fisiologi organ normal.⁵ Ciri kunci lain untuk penuaan adalah kelelahan atau disregulasi populasi sel induk endogen, yang membantu dalam mempertahankan homeostasis jaringan dan perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan.⁴

Terapi sel punca pada awalnya dilakukan untuk mengobati penyakit degeneratif.⁶ Sel punca adalah sel penting di kulit karena merupakan sumber regenerasi epidermis secara terus-menerus.⁷ Peran metabolit sel punca dalam penuaan kulit adalah untuk memperbaiki jaringan yang terluka atau mengganti sel lain dalam kematian sel terprogram.⁶ Oleh karena penuaan terkait erat dengan integritas sel punca, salah satu tujuan utama mempelajari aspek biologis sel punca dan pengobatan regeneratif adalah mempelajari lebih lanjut dalam penggunaan sel-sel ini untuk mengembalikan penuaan dan disfungsi terkait aspek yang menyertainya, serta menstimulasi peremajaan.⁴

PENGGUNAAN PRODUK METABOLIT SEL PUNCA DALAM TERAPI PENUAAN DINI KULIT

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai penggunaan produk metabolit sel punca dalam terapi penuaan dini kulit. Adapun studi yang ditelaah adalah sebagai berikut:

Tabel 4.1 Studi literatur Penggunaan Produk Metabolit Sel Punca dalam Terapi Penuaan Dini Kulit.

No	Peneliti	Penelitian
1.	Afif NH, Medhi DA, Novianti RR, et al., 2020	Clinical outcomes of stem cell metabolites formula derived from placenta for skin regeneration. <i>Syst Rev Pharm.</i> 2020;11(5):768-771
2.	Pitasari DA, Hidayati AN, Listiawan MY, Sawitri S, Damayanti D, Prakoeswa CRS., 2020	Long - Term Effects of Topical Amniotic Membrane Stem Cell Metabolite Product (AMSC-MP) and Fractional CO2 Laser in Photoaging. <i>Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.</i> 2020;32(1):27
3.	Sumorejo P, Listiawan MY, Putri AI, Rantam FA, Susilowati H, Hendrianto E., 2019	The role of stem cell metabolites derived from placenta for skin regeneration: An in vitro study. <i>Bali Med J.</i> 2019;8(1):354
4.	Retha R, Sawitri S, Rahmadewi R, et al., 2020	Combination of Amniotic Membrane Stem Cell Metabolite Product (AMSC-MP) and Vitamin E for Photoaging. <i>Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.</i> 2020;32(1):1
5.	Adiningtyas V, Listiawan MY, Astari L., 2020	Long Term Effects of Combination of Metabolite Product Amniotic Membrane Stem Cell (MP-AMSC) and Vitamin C after Fractional CO2 Laser for Photoaging Treatment. <i>Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.</i> 2020;32(2):85
6.	Kim WS, Park BS, Park SH, Kim HK, Sung JH., 2009	Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: Activation of dermal fibroblast by secretory factors. <i>J Dermatol Sci.</i> 2009;53(2):96-102
7.	Sunder S., 2019	Relevant Topical Skin Care Products for Prevention and Treatment of Aging Skin. <i>Facial Plast Surg Clin North Am.</i> 2019;27(3):413-418
8.	Shyh-Chang N, Daley GQ, Cantley LC., 2013	Stem cell metabolism in tissue development and aging. <i>Dev.</i> 2013;140(12):2535-2547
9.	Vaupel JW., 2010	Biodemography of human ageing. <i>Nature.</i> 2010;464(7288):536-542
10.	Kraich M, Klein M, Patiño E, et al., 2006	A modular interface of IL-4 allows for scalable affinity without affecting specificity for the IL-4 receptor. <i>BMC Biol.</i> 2006;4(1):1-18

No	Peneliti	Penelitian
11.	Francisco-Cruz A, Aguilar-Santelises M, Ramos-Espinosa O, et al., 2014	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Not just another haematopoietic growth factor. <i>Med Oncol.</i> 2014;31(1)
12.	Massagué J., 2012	TGFβ signalling in context. <i>Nat Rev Mol Cell Biol.</i> 2012;13(10):616-630
13.	Purwati, Wibisono S, Sutjahjo A, Askandar TJ, Rantam FA., 2017	Adipose-derived mesenchymal stem cells for treatment tertiary failure diabetes mellitus type 2. <i>J Biomimetics, Biomater Biomed Eng.</i> 2017;31:91-95
14.	Cula, O.G., Dana, K.D., 2002	Image-based Skin Analysis. <i>Texture.</i> 2002;(March):35-40
15.	Ibrahim O, Wenande E, Hogan S, Arndt KA, Haedersdal M, Dover JS., 2018	Challenges to laser-assisted drug delivery: Applying theory to clinical practice. <i>Lasers Surg Med.</i> 2018;50(1):20-27
16.	Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, Niki Y, Matsui M., 2009	Photoaging of the skin. <i>Anti-Aging Med.</i> 2009;6(6):46-59
17.	Waibel JS, Rudnick A, Shagalov DR, Nicolazzo DM., 2017	Update of Ablative Fractionated Lasers to Enhance Cutaneous Topical Drug Delivery. <i>Adv Ther.</i> 2017;34(8):1840-1849

Produk Metabolit Sel Punca

Sel punca adalah sel yang tidak berdiferensiasi dengan potensi tinggi untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh.⁸ Sel punca juga berfungsi sebagai sistem perbaikan untuk menggantikan sel yang rusak.⁸ Ketika sel punca mengalami pembelahan sel, setiap sel baru berpotensi untuk tetap menjadi sel punca atau menjadi jenis sel lain dengan fungsi yang lebih khusus.⁸ Sel punca memiliki potensi yang luar biasa untuk berkembang menjadi banyak jenis sel dalam tubuh selama awal kehidupan dan pertumbuhan, sehingga dapat terjadi peremajaan, termasuk peremajaan untuk kulit.⁶ Sel punca dapat diperoleh dari semua lapisan kulit, mulai dari folikel rambut, lapisan epidermis interpololik, papila dermis, dan rongga perivaskular.⁸

Sel punca berkembang menjadi sel baru dan mengarah pada proses peremajaan. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi peran sel punca

dalam memperbaiki dan meningkatkan ketebalan dermal dan kepadatan serat kolagen serta mengurangi kerutan kulit pada tikus yang mengalami penuaan.^{9,10} Namun, mekanisme yang terlibat dalam proses ini masih belum jelas tetapi mekanisme yang diusulkan seperti aktivasi parakrin dari fibroblas dermal dan angiogenesis dermal telah disarankan oleh para peneliti.⁹ Secara bertahap, sel punca dapat mengurangi kulit kusam dan keriput karena penurunan produksi kolagen yang disebabkan oleh proses degeneratif.⁸ Beberapa praktisi mengklaim bahwa terapi sel punca dapat menghasilkan kulit yang lebih elastis dan mengurangi pigmentasi serta meningkatkan penampilan kulit pasien secara keseluruhan.⁸

Produk turunan sel punca untuk regenerasi kulit dikenal sebagai metabolit sel punca. Metabolit adalah setiap zat yang terlibat dalam metabolisme, baik sebagai produk metabolisme atau diperlukan untuk metabolisme.⁸ Secara umum, sebagian besar produk kosmetik yang mengandung sel punca hingga saat ini belum terbukti sangat efektif dalam mencegah atau mengobati penuaan kulit.¹¹ Sebagian besar produk sel punca yang beredar di pasaran berasal dari sumber tumbuhan dan tidak mampu berfungsi sebagai sel punca manusia.¹¹ Selain itu, partikel ini biasanya terlalu besar untuk menembus stratum korneum untuk mencapai keratinosit.¹¹

Metabolit dapat dibagi menjadi dua jenis, metabolit primer, dan metabolit sekunder. Metabolit primer terlibat langsung dalam pertumbuhan, perkembangan, dan reproduksi normal.⁸ Sementara metabolit sekunder tidak terlibat langsung dalam proses, mereka biasanya memiliki fungsi ekologis yang penting.¹² Beberapa antibiotik menggunakan metabolit primer sebagai prekursor, seperti aktinomisin yang dibuat dari metabolit primer triptofan dan metabolit sel punca yang berasal dari sel punca di berbagai sumber seperti sumsum tulang, jaringan lemak, sel darah tali pusat (plasenta), dan lain-lain.⁸

Peran metabolit sel punca dalam penuaan kulit adalah untuk memperbaiki jaringan yang terluka atau mengganti sel lain dalam kematian sel terprogram.⁶ Metabolit sel punca memiliki berbagai macam faktor pertumbuhan seperti sitokin interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF), and *Tumor Necrosis Factor- beta* (TGF- β).⁶ Sitokin ini dapat menembus lapisan kulit untuk

mendorong pertumbuhan sel-sel baru dan meningkatkan nutrisi, merangsang metabolisme kulit untuk menghambat penuaan dini, dan juga mempercepat sel kulit untuk menghasilkan protein baru, kolagen, dan serat elastin, serta membantu mengurangi pigmen gelap dan menginduksi sel-sel basal untuk berkembang biak yang menghasilkan pertumbuhan keratinosit epidermis.¹³⁻¹⁶ Dengan cara ini, sel induk menjaga kulit sehat dan mencegah penuaan dini.

Aplikasi Produk Metabolit Sel Punca untuk Penuaan Dini Kulit

Metabolit sel punca harus divalidasi sebelum digunakan. Proses validasi meliputi penilaian plastisitas yang menunjukkan kemampuan diferensiasi sel punca, penilaian kemurnian untuk memastikan sel adalah sel punca sejati, dan penilaian kontaminasi baik oleh jamur maupun mikroorganisme lain untuk memastikan sel bebas dari penyakit menular.⁸ Tingkat viabilitas sel dan fenotipe sel juga harus disesuaikan dengan target yang diinginkan. Metabolit sel punca juga dikarakterisasi, baik *in vitro* maupun *in vivo* sebelum akhirnya diterapkan pada manusia.⁸

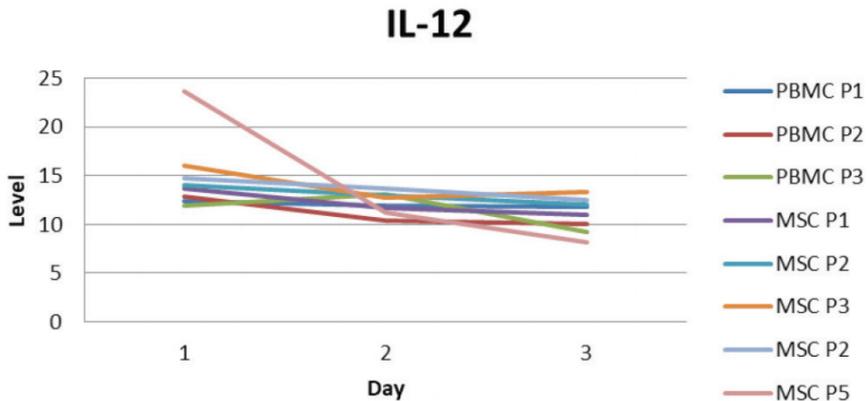
Salah satu penelitian untuk memahami karakteristik produk metabolit sel punca dilakukan oleh Sumorejo *et al.*, yang melakukan uji *in vitro* mengenai peran metabolit sel punca yang berasal dari plasenta untuk regenerasi kulit, dengan berfokus pada karakterisasi metabolit sel punca secara *in vitro*, meliputi uji sitotoksitas, uji deteksi sitokin, dan uji apoptosis.⁸ Metabolit sel induk yang digunakan diperoleh dari plasenta manusia.⁸ Plasenta mengandung lebih banyak populasi sel induk hematopoietik dan sel prekursor mesenkim bila dibandingkan dengan darah atau sumsum tulang orang dewasa.⁶ Sebelum digunakan, sel harus dipastikan bebas dari penyakit infeksi seperti *Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE), Gonore, Hepatitis, Herpes, HIV/AIDS, dan sel kanker.⁶

Pada uji sitotoksitas yang dilakukan dengan reagen MTT [3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl 2H-tetrazolium bromide] reagents sesuai Vybrant MTT Cell Proliferation Assay Protocol oleh Thermo Fisher Scientific, semua sampel menunjukkan hasil tidak toksik yang ditunjukkan dengan persentase sel hidup yang melebihi 70% yang dihitung dengan ELISA reader. Sampel dengan metabolit sel punca pada media dialisis pengenceran 1x memiliki

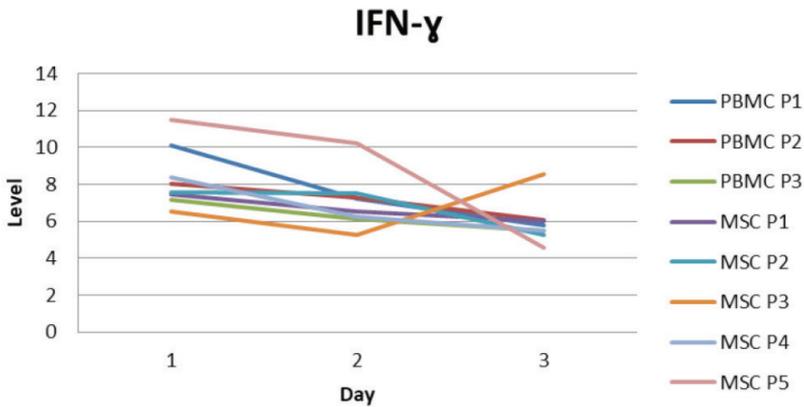
viabilitas sel sebesar $97,37\% \pm 2,60\%$, sedangkan sampel dengan metabolit sel punca pada media dialisis pengenceran 10x memiliki viabilitas sel sebesar $98,31\% \pm 3,91\%$.

Uji MTT adalah uji kolorimetri untuk mengukur aktivitas metabolisme sel. Prinsip uji MTT adalah kemampuan sel hidup untuk mengubah MTT (pewarna tetrazolium) menjadi kristal formazan. Munculnya kristal formazan MTT dapat mengaktifkan faktor terkait apoptosis, seperti *caspase-8*, *caspase-3*, atau mempercepat kebocoran isi sel. Pada penelitian tersebut, persentase sel hidup pada semua sampel $>70\%$, menunjukkan bahwa semua sampel tidak beracun.⁸

Dalam uji deteksi sitokin seperti ditunjukkan pada Gambar 4.1 dan 4.2, menunjukkan sekresi IL-12 dan interferon (IFN)- γ . Semua *mesenchymal stem cells* dalam metabolit sel punca (bagian MSC-1, saluran MSC-2, saluran MSC-3, saluran MSC-4, dan saluran MSC-5) tidak menimbulkan respons imun sistemik terhadap sel atau jaringan di sekitarnya, karena ditunjukkan pada penurunan kadar pelepasan sitokin dalam tiga hari pengamatan. Hasil ini membuktikan bahwa metabolit sel punca tidak bersifat patogen dan tidak menimbulkan respons inflamasi yang berlebihan pada jaringan.⁸

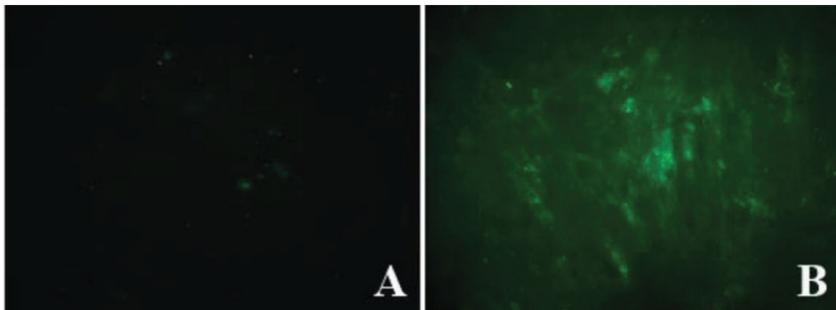


Gambar 4.1 Penurunan kadar IL-12 di kelompok *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC) dan *mesenchymal stem cell* (MSC).⁸



Gambar 4.2 Penurunan kadar IFN- γ pada kelompok *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC) dan *mesenchymal stem cell* (MSC).⁸

Sedangkan pada uji apoptosis *adipose mesenchymal stem cells* menggunakan mikroskop fluoresensi menunjukkan sebagian besar lampu hijau hilang dalam sel kontrol tanpa metabolit (Gambar 4.3A). Hasil ini menunjukkan hilangnya permeabilitas membran pada sebagian besar sel sebagai indikator kematian sel dan terlihatnya fragmentasi inti sel yang kemudian menjadi badan apoptosis. Sel-sel yang diberi terapi metabolit sel induk terlihat berfluorinasi hijau (Gambar 4.3B), hal tersebut dapat terjadi karena sebagian besar sel menyerap *acridine orange*, dan hanya sebagian kecil sel yang menyerap etidium bromida, menunjukkan integritas sel masih baik. Metabolit sel punca dengan kadar tertentu dapat menghambat terjadinya apoptosis.⁸



Gambar 4.3 (A) Apoptosis sel dalam sampel kontrol; (B) Apoptosis sel dalam sampel yang diterapi dengan metabolit sel induk.⁸

Persentase sel imunopositif dihitung untuk mendapatkan data persentase rata-rata ekspresi Hsp70, p53, dan caspase-3. Hsp70 merupakan molekul protein yang berperan dalam menjaga sel homeostasis dan fungsi, baik dalam keadaan normal maupun dalam situasi stres. Hsp70 memiliki efek anti-apoptosis dan memperbaiki sel-sel yang rusak. Sebagai penjaga sel, fungsi p53 adalah memantau stres dari sel dan menginduksi apoptosis. Pada jaringan yang rusak, p53 akan menginisiasi apoptosis yang akan menghancurkan sel yang rusak. Mirip dengan p53, caspase-3 juga berperan dalam menginduksi apoptosis. Persentase ekspresi Hsp70 sebagai anti-apoptosis pada metabolit sel punca adalah $61,23\% \pm 0,78\%$, yang lebih tinggi dibandingkan kontrol ($20,14\% \pm 0,71\%$). Persentase ekspresi p53 dan caspase-3 sebagai pro-apoptosis masing-masing adalah $21,96\% \pm 1,15\%$ dan $9,08\% \pm 0,77\%$. Hasil ini didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (masing-masing $43,68\% \pm 1,85\%$ dan $21,3\% \pm 1,95\%$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa metabolit sel punca dapat menghambat terjadinya apoptosis dalam hal peningkatan ekspresi Hsp70 (gen anti-apoptosis) dan penurunan ekspresi p53 dan caspase-3 (gen pro-apoptosis) pada sampel metabolit dibandingkan sampel kontrol. Dalam uji jalur induksi apoptosis, sel-sel yang mengekspresikan sel-sel imunopositif (Hsp70, p53, dan caspase-3) muncul sebagai sel-sel sitoplasma berwarna cokelat, sedangkan sel-sel imunonegatif berwarna biru keunguan dalam nukleusnya dengan sitoplasma yang jernih (Gambar 4.4).



Gambar 4.4 Sel setelah pewarnaan imunohistokimia menggunakan: (A) Hsp70 (B) p53 (C) caspase-3.⁸

Selanjutnya, dilakukan uji klinis untuk mengevaluasi efektivitas formula metabolit sel punca tersebut dalam regenerasi kulit.⁶ Sebelum aplikasi, kondisi wajah 30 subjek diperiksa dan dicatat menggunakan alat analisis kulit Janus untuk mengamati tanda dan noda yang ada pada kulit. Metabolit sel punca

dioleskan pada wajah dua kali sehari, siang dan malam, dengan dosis sekali pakai tiga kali pompa dan dievaluasi selama enam bulan, tiga kali setiap bulan, dengan mengevaluasi perbedaan kondisi kulit subjek, termasuk *Spot*, *Pore*, *Roughness*, *Wrinkle*, *UV Acne*, *UV Spot*, dan *UV Moisture* sebelum dan sesudah perawatan dengan formula sel punca metabolit dalam, seperti disajikan pada Gambar 4.5.⁶ Persentase mewakili tingkat masalah kulit. Semakin tinggi angkanya, semakin buruk kondisi kulitnya, kecuali pada penilaian *UV moisture*.¹⁷

Tabel 4.2 Evaluasi Janus untuk Menilai Efektivitas Metabolit Sel Punca pada Kulit.⁶

Group	x ± SD (%)						
	Spot	Pore	Roughness	Wrinkle	UV acne	UV spot	UV moisture
Pre	68,16 ^a ± 20,67	97,53 ^a ± 0,97	96,73 ^a ± 1,59	73,30 ^a ± 17,82	45,96 ^a ± 9,30	75,70 ^a ± 19,83	70,53 ^a ± 7,17
Post 1	57,96 ^b ± 25,81	95,56 ^b ± 1,92	96,10 ^b ± 1,47	65,63 ^b ± 22,42	35,30 ^b ± 9,89	70,46 ^b ± 21,84	86,66 ^b ± 8,57
Post 2	54,16 ^c ± 26,04	90,53 ^c ± 1,92	91,00 ^c ± 1,59	61,16 ^c ± 22,50	33,93 ^c ± 13,72	66,20 ^c ± 21,65	90,56 ^c ± 7,13
Post 3	49,73 ^d ± 24,69	85,86 ^d ± 2,77	86,20 ^d ± 2,29	56,26 ^d ± 22,69	30,66 ^d ± 13,13	62,23 ^d ± 21,85	94,00 ^d ± 5,81

Pada masalah kulit permukaan, nilai normal *Red*, *Green*, *Blue* (RGB) adalah 30%, menunjukkan bahwa kulit permukaan dalam keadaan normal. Jika dalam kisaran 30–70%, menunjukkan bahwa kondisi sedang sampai berat, jika lebih dari 70%, menunjukkan bahwa kulit dalam keadaan berat, dan membutuhkan perawatan penghilangan *freckles* segera. Untuk RGB *Pore*, nilai normalnya adalah 80%. Nilai ini sedikit istimewa, karena setiap orang memiliki pori-pori, sehingga nilainya tinggi. Penelitian tersebut mendeteksi tingkat pori-pori tersumbat, 80–90% menunjukkan keadaan sedang, dan lebih dari 90% menunjukkan keadaan berat. RGB *Roughness* relatif sama dengan *pore*, sehingga indikasi nilainya mirip dengan *pore*. Persentase 80–90% adalah kondisi sedang, sedangkan lebih dari 90% adalah kondisi berat. Pada saat yang sama, hal ini juga terkait erat dengan kebiasaan gaya hidup dan tingkat dehidrasi. Umumnya, RGB *Wrinkle* dengan persentase 30% adalah garis-garis halus. Oleh karena itu, tidak perlu ada perhatian lebih lanjut. Sebagai

orang dewasa, setiap gerakan wajah akan berkontribusi untuk memiliki garis-garis halus. Jika didapatkan angka persentase lebih dari 40%, jumlah garis halus meningkat. Ketika titik-titik biru pada deteksi digambarkan bersama menjadi sebuah garis, hal tersebut adalah kerutan asli pada kulit wajah, nilai lebih dari 70% berarti dalam keadaan serius dan memerlukan perawatan antipenuaan.¹⁷

Pada masalah kulit yang lebih dalam, nilai normal persentase dari UV *Acne* adalah 30%. Angka persentase 30–70% merupakan kondisi sedang, namun membutuhkan pemakaian pelembap teratur dan perawatan pembersihan mendalam yang sering. Nilai lebih dari 70% menunjukkan bahwa kondisi kulit dalam keadaan berat dan perlu pemakaian pelembap secara teratur, terapi oksigen, serta perawatan pembersihan yang lebih dalam. Untuk UV *Spot*, nilai normalnya adalah 30%. Angka persentase 30–70% dalam kondisi sedang, tetapi membutuhkan penggunaan produk yang meningkatkan metabolisme secara teratur. Angka lebih dari 70% menunjukkan kondisi berat dan perlu perhatian dengan penggunaan produk yang meningkatkan metabolisme secara teratur. Sedangkan nilai UV *Moisture* sedikit istimewa, dengan persentase normal 80%, karena wajah setiap orang membutuhkan kelembapan dalam jumlah besar, sehingga setiap orang menghadapi masalah kekurangan kelembapan, dengan angka 80–90% dikatakan dalam kondisi sedang, dan lebih dari 90% dianggap kondisi berat.¹⁸

Selain penggunaan metabolit sel punca sebagai monoterapi, terapi ini juga dapat dikombinasikan dengan modalitas lain, seperti laser, vitamin C, ataupun vitamin E. *Laser-Assisted Drug Delivery* (LADD) melibatkan penghancuran selektif lapisan epidermis dan dermis untuk memungkinkan penetrasi dan penyerapan obat topikal serta obat dengan berat molekul besar.⁷ LADD bersifat ablatif fraksional, dan berfungsi dengan menciptakan zona kerusakan terfokus pada episode selektif sehingga dermis lebih mudah menerima terapi topikal.¹⁹ Kemanjuran terapi topikal tergantung pada kemampuan terapeutik untuk mencapai target. Obat lipofilik dan hidrofilik besar tidak dapat menembus kulit utuh yang normal. Ketika penetrasi mencapai target, terapi akan memiliki efek terapeutik yang lebih lama dan menjanjikan sebagai pilihan terapi *photoaging* di masa depan.¹⁹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pitasari *et al.*, untuk menilai efek jangka panjang dari pemberian topikal *Amnion membrane stem cell-*

metabolite product (AMSC-MP) dan laser fraksional CO₂ pada perbaikan klinis *photoaging* dengan menggunakan Sistem Analisis Wajah Janus-II, dilakukan evaluasi kerutan, pori-pori, bintik hitam, dan warna kulit pada 30 wanita dengan derajat *photoaging* II-III berdasarkan kriteria Glogau, serta diberikan terapi AMSC-MP dan laser fraksional CO₂ setiap 4 minggu selama 12 minggu. Berdasarkan klasifikasi Glogau yang dievaluasi sebelum pengamatan jangka panjang, 5 subjek (17%) diklasifikasikan ke dalam kategori II, dan 25 subjek (83%) diklasifikasikan ke dalam kategori III. Jenis kulit Fitzpatrick menunjukkan hasil 25 subjek (83%) dikategorikan sebagai tipe IV, dan 5 subjek (17%) dikategorikan sebagai tipe V.⁷

Uji statistik tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan antara evaluasi 3, 4, dan 5 seperti yang disajikan pada Tabel 4.2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perubahan derajat kerutan selama evaluasi, tetapi tidak signifikan. Hasil uji statistik menegaskan bahwa ada perubahan signifikan pada *poralized spot* pada evaluasi ke-5, namun tidak didapatkan perbedaan signifikan yang ditemukan antara evaluasi ke-3 dan ke-4 ($p = 0,053$). Dari analisis UV *spot*, ditemukan tidak ada perbedaan yang signifikan pada evaluasi 3, 4, dan 5, yang menunjukkan tidak ada perubahan yang signifikan antara nilai UV *spot* selama evaluasi. Pada analisis pori-pori, ditemukan adanya perubahan yang signifikan selama evaluasi dengan $p < 0.0001$.⁷

Tabel 4.3 Evaluasi Janus pada Penggunaan AMSC-MP dan Laser CO₂ Fraksional.⁷

Hasil	Janus 3	Janus 4	Janus 5	p
Analisis kerutan pada evaluasi Janus	7.0 (4.0–23.0)	6.5 (3.0–13.0)	6.0 (0.0–12.0)	0.095
Friedman test $p = 0.095$				
Analisis <i>poralized spot</i> pada evaluasi Janus	33.9 ± 6.4	33.03 ± 7.66	31.67 ± 5.89	0.002
Annova test $p = 0.002$				
Analisis ultraviolet <i>spot</i>	8.0 (2.0–22.0)	7.5 (2.0–22.0)	7.5 (2.0–19.0)	0.223
Friedman test $p = 0.223$				
Analisis pori-pori	53.5 (40.0–65.0)	51.0 (40.0–66.0)	48.5 (10.0–59.0)	<0.0001
Friedman test $p < 0.0001$				

Terjadi perbaikan pada beberapa parameter yaitu *polarized spot* dan pori-pori. Hal ini mungkin karena efek topikal AMSC-MP yang mengandung berbagai faktor pertumbuhan, merangsang proliferasi dan migrasi fibroblas dermal, keratinosit epidermis, dan meningkatkan sintesis kolagen dari fibroblas dan laser CO₂ fraksional sebagai LADD. Selama perawatan AMSC-MP dan laser fraksional CO₂, *polarized spot* memburuk, tetapi evaluasi jangka panjang menemukan bahwa bintik-bintik kulit tersebut mengalami perbaikan secara signifikan. Hal ini diduga karena AMSC-MP mengurangi ekspresi reseptor melatonin 1A dan tirosinase, sehingga memengaruhi hasil bintik hitam karena UVB.²⁰ Selama perawatan dengan AMSC-MP dan perawatan laser fraksional CO₂, pori-pori kulit memburuk secara signifikan, sementara pada pasca-perawatan, menunjukkan perbaikan yang signifikan. Pori-pori yang membesar dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah kerusakan kulit akibat *photodamage*. *Photodamage* dapat menyebabkan penurunan ekspresi glikoprotein terkait dengan mikrofibril-1 (MAGP-1), yang merupakan komponen penting dalam perakitan serat elastis, sehingga memengaruhi elastisitas kulit di area dermis dan pori-pori. AMSC-MP memiliki berbagai faktor pertumbuhan yang terbukti meningkatkan sintesis kolagen.⁷

Penelitian lain menggabungkan terapi dengan AMSC-MP, laser fraksional CO₂, dan vitamin E. Perawatan AMSC-MP dan vitamin E setelah laser fraksional CO₂ sebagai LADD diharapkan dapat memperbaiki kulit yang mengalami *photoaging* dan memberikan efek memfasilitasi penetrasi obat.²¹ AMSC-MP mengandung beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin yang meningkatkan peremajaan kulit. Vitamin E, sebagai antioksidan, juga berperan dalam peremajaan kulit.

Studi yang dilakukan oleh *Retha et al.*, melakukan evaluasi pada 30 pasien dengan kriteria keriput, pori-pori, *polarized spot*, *UV spot*, dan *skin tone* menggunakan *Janus-II Facial Skin Scope* (Janus) yang dilakukan setiap bulan, bulan pertama (Janus 3), bulan kedua (Janus 4), dan bulan ketiga (Janus 5), serta tipe kulit Glogau tipe 3 diamati pada 16 peserta (53,3%) dan tipe 2 diamati pada 14 peserta (46,7%) dan jenis kulit Fitzpatrick tipe 5 diamati pada 16 peserta (53,3%), dan tipe 4 diamati pada 14 peserta (46,7%). Penelitian tersebut mendapatkan hasil evaluasi kerutan, *polarized black spot*, *UV spot*, pori-pori, dan *skin tone* dari penilaian selama tiga bulan setelah menerima pengobatan campuran topikal AMSC-MP dengan vitamin E dan laser fraksional CO₂

sebagai LADD pada *photoaging* diperoleh hasil analisis $p > 0,05$ pada evaluasi Janus 3, 4, dan 5, menunjukkan tidak adanya perubahan yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa terapi tersebut memiliki efek jangka panjang pada setiap aspek yang dievaluasi.²¹

Tabel 4.4 Evaluasi Janus Pada AMSC-MP dengan vitamin E dan Laser Fraksional CO₂.²¹

Hasil	Janus	Range (Minimum-Maksimum)	Mean ± SD
Evaluasi Janus pada kerutan	Janus 3 (n = 30)	1–18	7.03 ± 3.65
	Janus 4 (n = 30)	2–27	9.5 ± 5.93
	Janus 5 (n = 30)	2–29	8.23 ± 4.87
	Friedman test; p = 0.212		
Evaluasi Janus pada <i>black spot</i>	Janus 3 (n = 30)	12–47	31.13 ± 8.74
	Janus 4 (n = 30)	17–48	32.63 ± 8.17
	Janus 5 (n = 30)	18–47	31.43 ± 7.66
	Anova test; p = 0.694		
Evaluasi Janus pada UV <i>black spot</i>	Janus 3 (n = 30)	2–28	9.27 ± 6.37
	Janus 4 (n = 30)	1–27	8.57 ± 6.56
	Janus 5 (n = 30)	2–24	8.9 ± 5.8
	Anova Test; p = 0.317		
Evaluasi Janus pada <i>skin tone</i>	Janus 3 (n = 30)	27–38	33 ± 2.77
	Janus 4 (n = 30)	27–38	32.6 ± 2.66
	Janus 5 (n = 30)	26–38	32.53 ± 2.75
	Anova Test; p = 0.065		
Evaluasi Janus pada pori-pori	Janus 3 (n = 30)	38–59	49.37 ± 5.05
	Janus 4 (n = 30)	31–60	49.46 ± 5.44
	Janus 5 (n = 30)	38–57	49.83 ± 4.85
	Friedman Test; p = 1		

Selain itu, terdapat penelitian lain juga dilakukan untuk menilai efek jangka panjang dari pemberian topikal AMSC-MP yang dikombinasikan dengan vitamin C setelah perawatan laser CO₂ fraksional pada kulit yang menua dengan menggunakan Sistem Analisis Wajah (Janus-II).²² Vitamin C adalah antioksidan kuat yang dapat digunakan secara topikal dalam pengaturan dermatologi untuk mengobati dan mencegah perubahan yang

terkait dengan *photoaging*. Evaluasi *photoaging* menggunakan *Facial Skin Scope Janus-II* menilai kerutan, pori-pori, *polarized black spot*, dan *skin tone* selama tiga bulan berturut-turut, yaitu bulan 1, 2, dan 3 seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.4, ditemukan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan dalam semua parameter pada evaluasi Janus 1, 2, dan 3, menunjukkan bahwa terdapat efek jangka panjang dari kombinasi topikal AMSC-MP dan vitamin C setelah perawatan laser fraksional CO₂ pada kulit yang mengalami *photoaging*. Laser fraksional CO₂ sebagai LADD dengan parameter 10 mJ/cm², jarak 1,0 mm, one stack, *single-pass*, durasi *pulse* 0,34 ms, ukuran *spot* 120 m bertujuan untuk memudahkan penetrasi kombinasi AMSC-MP dan vitamin C ke kulit. Jika penetrasi mencapai target lokasi terapi *photoaging*, yaitu lapisan dermis superfisial, efek terapi jangka panjang akan tercapai.¹⁹

Tabel 4.5 Evaluasi Janus Pada AMSC-MP dengan Vitamin C dan Laser Fraksional CO₂.²²

Hasil	Janus	Range (Minimum-Maksimum)	Mean ± SD
Evaluasi Janus pada kerutan	Janus 1 (n = 30)	3–18	7.50±4.092
	Janus 2 (n = 30)	2–23	7.67±4.097
	Janus 3 (n = 30)	3–14	8.20±3.566
	Friedman test; p = 0.386		
Evaluasi Janus pada <i>polarized black spot</i>	Janus 1 (n = 30)	14–52	31.93±7.891
	Janus 2 (n = 30)	19–50	33.03±8.244
	Janus 3 (n = 30)	20–46	33.43±8.016
	Anova test; p = 0.280		
Evaluasi Janus pada <i>skin tone</i>	Janus 1 (n = 30)	28–50	33.07±4.102
	Janus 2 (n = 30)	26–40	32.27±3.162
	Janus 3 (n = 30)	27–39	32.37±3.011
	Friedman test; p = 0.468		
Evaluasi Janus pada analisis pori-pori	Janus 1 (n = 30)	39–66	51.27±5.502
	Janus 2 (n = 30)	37–60	52.10±5.294
	Janus 3 (n = 30)	43–59	52.10±4.780
	Friedman Test; p = 0.107		

Penyembuhan kulit setelah perawatan laser CO₂ fraksional mengikuti fase penyembuhan luka. Kombinasi denaturasi dan kontraksi kolagen, ablasi fisik jaringan yang rusak akibat *photoaging*, dan neokolagenesis adalah mekanisme yang mungkin untuk penyembuhan luka. Pemeriksaan molekuler menunjukkan bahwa proses penyembuhan mengandung sitokin primer seperti Interleukin 1 β (IL-1 β) dan *Tumor Necrosis Factor α* (TNF-α) yang dapat memulai respons terhadap stres fisik. Perubahan signifikan kadar sitokin yang ditemukan pada fase akut penyembuhan luka setelah perawatan laser CO₂ fraksional dapat menyebabkan peningkatan *Matrix Metalloproteinase 1* (MMP-1), MMP-3, dan MMP-9 dari hari ke-1 hingga ke-28, yang kemudian akan merangsang prokolagen tipe I dan III, sehingga terjadi pembentukan kolagen baru. Oleh karena itu, untuk mempertahankan perbaikan klinis peremajaan kulit, terapi dapat diulang dengan interval satu bulan.²³ Sedangkan efek sinergis kombinasi AMSC-MP dan vitamin C adalah mempercepat proses penyembuhan luka, yang juga melibatkan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin.²² Studi yang dilakukan oleh Adiningtyas *et al.*, tersebut menemukan bahwa faktor multi-pertumbuhan yang diterapkan pada wajah setelah perawatan laser fraksional CO₂ mungkin secara efektif mempercepat penyembuhan luka dengan mengurangi peradangan dan *down time* laser fraksional CO₂.

KESIMPULAN

Berbagai terapi yang berbeda untuk mengatasi *aging* pada kulit telah diteliti dan diaplikasikan untuk mengurangi tanda-tanda penuaan. Pada beberapa penelitian, produk metabolit sel punca terbukti efektif dalam mengatasi penuaan yang dibuktikan dengan penurunan persentase *spot*, pori-pori, kekasaran, kerutan, UV *acne*, UV *spot*, serta peningkatan persentase UV *moisture*.

TINDAK LANJUT

Terdapat beberapa bukti yang menjanjikan mengenai stimulasi peremajaan dengan penerapan produk metabolit sel punca. Peran produk metabolit sel punca dalam penuaan kulit adalah untuk memperbaiki jaringan yang terluka atau mengganti sel lain dalam kematian sel terprogram. Namun, diperlukan studi lebih lanjut mengenai aspek biologi sel punca dan pengobatan regeneratif,

termasuk efektivitasnya dalam peremajaan, keamanan penggunaannya, serta efek samping yang mungkin dapat ditimbulkan.

REFERENSI

1. Gaur M, Dobke M, Lunnyak V V. Mesenchymal stem cells from adipose tissue in clinical applications for dermatological indications and skin aging. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1). doi:10.3390/ijms18010208
2. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):3-14. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.07.001
3. TILL JE, McCULLOCH EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res*. 1961;14:213-222. doi:10.2307/3570892
4. Taub AF, Pham K. Stem Cells in Dermatology and Anti-aging Care of the Skin. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26(4):425-437. doi:10.1016/j.fsc.2018.06.004
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194. doi:10.1016/J.CELL.2013.05.039
6. Afif NH, Medhi DA, Novianti RR, et al. Clinical outcomes of stem cell metabolites formula derived from placenta for skin regeneration. *Syst Rev Pharm*. 2020;11(5):768-771. doi:10.31838/srp.2020.5.111
7. Pitasari DA, Hidayati AN, Listiawan MY, Sawitri S, Damayanti D, Prakoeswa CRS. Long - Term Effects of Topical Amniotic Membrane Stem Cell Metabolite Product (AMSC-MP) and Fractional CO2 Laser in Photoaging. *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2020;32(1):27. doi:10.20473/bikk.v32.1.2020.27-32
8. Sumorejo P, Listiawan MY, Putri AI, Rantam FA, Susilowati H, Hendrianto E. The role of stem cell metabolites derived from placenta for skin regeneration: An in vitro study. *Bali Med J*. 2019;8(1):354. doi:10.15562/bmj.v8i1.1387
9. Kim JH, Jung M, Kim HS, Kim YM, Choi EH. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol*. 2011;20(5):383-387. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01221.x
10. Kim WS, Park BS, Park SH, Kim HK, Sung JH. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: Activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci*. 2009;53(2):96-102. doi:10.1016/j.jdermsci.2008.08.007
11. Sunder S. Relevant Topical Skin Care Products for Prevention and Treatment of Aging Skin. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(3):413-418. doi:10.1016/J.FSC.2019.04.007
12. Shyh-Chang N, Daley GQ, Cantley LC. Stem cell metabolism in tissue development and aging. *Dev*. 2013;140(12):2535-2547. doi:10.1242/dev.091777
13. Vaupel JW. Biodemography of human ageing. *Nature*. 2010;464(7288):536-542. doi:10.1038/nature08984

14. Kraich M, Klein M, Patiño E, et al. A modular interface of IL-4 allows for scalable affinity without affecting specificity for the IL-4 receptor. *BMC Biol.* 2006;4(1):1-18. doi:10.1186/1741-7007-4-13
15. Francisco-Cruz A, Aguilar-Santelises M, Ramos-Espinosa O, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Not just another haematopoietic growth factor. *Med Oncol.* 2014;31(1). doi:10.1007/s12032-013-0774-6
16. Massagué J. TGF β signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(10):616-630. doi:10.1038/nrm3434
17. Purwati, Wibisono S, Sutjahjo A, Askandar TJ, Rantam FA. Adipose-derived mesenchymal stem cells for treatment tertiary failure diabetes mellitus type 2. *J Biomimetics, Biomater Biomed Eng.* 2017;31:91-95. doi:10.4028/www.scientific.net/JBBBE.31.91
18. Cula, O.G., Dana, K.D. Image-based Skin Analysis. *Texture.* 2002;(March):35-40. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.89.2078&rep=rep1&type=pdf>
19. Ibrahim O, Wenande E, Hogan S, Arndt KA, Haedersdal M, Dover JS. Challenges to laser-assisted drug delivery: Applying theory to clinical practice. *Lasers Surg Med.* 2018;50(1):20-27. doi:10.1002/lsm.22769
20. Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, Niki Y, Matsui M. Photoaging of the skin. *Anti-Aging Med.* 2009;6(6):46-59. doi:10.3793/jaam.6.46
21. Retha R, Sawitri S, Rahmadewi R, et al. Combination of Amniotic Membrane Stem Cell Metabolite Product (AMSC-MP) and Vitamin E for Photoaging. *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2020;32(1):1. doi:10.20473/bikk.v32.1.2020.1-6
22. Adiningtyas V, Listiawan MY, Astari L. Long Term Effects of Combination of Metabolite Product Amniotic Membrane Stem Cell (MP-AMSC) and Vitamin C after Fractional CO₂ Laser for Photoaging Treatment. *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2020;32(2):85. doi:10.20473/bikk.v32.2.2020.85-92
23. Waibel JS, Rudnick A, Shagalov DR, Nicolazzo DM. Update of Ablative Fractionated Lasers to Enhance Cutaneous Topical Drug Delivery. *Adv Ther.* 2017;34(8):1840-1849. doi:10.1007/s12325-017-0516-9

Penuaan Dini Kulit

Etiopatogenesis dan Implikasi Klinis

