

646.726  
SRJ  
e c.1

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN  
KOMPLEKS PROTEIN - POLISAKARIDA PERORAL  
PADA WANITA DENGAN PENUAAN KULIT**

**AGNES SRI WIDAJATI**

**Laporan Penelitian Program Studi  
Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

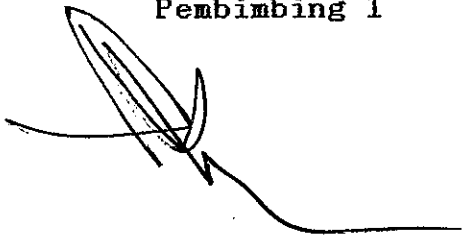


**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT KULIT DAN KELAMIN FAKULTAS  
KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT Dr KARIADI SEMARANG  
1999**

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir  
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang

Menyetujui,

Pembimbing I



Dr. Kabulrachman, SpKK

NIP. 130 354 867

Pembimbing II

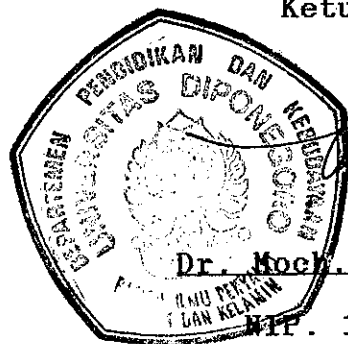


Dr. Moch. Affandi, SpKK

NIP. 130 529 449

Karya akhir ini dikerjakan  
di Bagian/SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang

Ketua Bagian



Dr. Moch. Affandi, SpKK

NIP. 130 529 449

## P R A K A T A

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat karunia dan bimbingan-Nya, saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul :

### **EFEKTIVITAS PEMBERIAN KOMPLEKS PROTEIN POLISAKARIDA PERORAL PADA WANITA DENGAN PENUAAN KULIT.**

sebagai salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih atas izin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penghargaan setinggi-tingginya dan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya saya haturkan kepada yang terhormat :

1. Bapak Dr. Moch. Affandi, SpKK Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan sabar serta setulus hati telah mendidik, mengarahkan dan membimbing dalam pembuatan karya akhir ini hingga selesai.
2. Bapak Prof. Dr. Hartadi, SpKK Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan kesabaran dan ketulusan hati telah mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
3. Bapak Dr. S. Buditjahjono, SpKK Sekretaris Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi pengarahan, bimbingan dan petunjuk selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.
4. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP yang telah memberikan petunjuk dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

5. Bapak Dr. Kabulrachman, SpKK yang telah memberi pengarahan, bimbingan dan koreksi dalam pembuatan karya akhir ini sampai selesai.
6. Ibu Dr. S. Indrayanti, SpKK Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP yang telah memberi petunjuk, bimbingan dan bantuan selama saya mengikuti pendidikan.
7. Bapak Dr. Prawito SP, SpKK ; Bapak Dr. Paulus Yogyakarta, SpKK ; Bapak Dr. Subakir, SpKK ; Bapak Dr. Soejoto, SpKK ; Ibu Dr. Prasetyowati Subchan, SpKK ; Ibu Dr. Irma Binarso, SpKK, Ibu Dr. TM. Sri Redjeki S, SpKK ; Ibu Dr. Ratna Djoti Atmodjo, SpKK ; Bapak Dr. R. Sri Djoko Susanto, SpKK ; Bapak Dr. Lewie Suryaatmadja, SpKK ; Bapak Dr. Kun Jayanata, SpKK ; Ibu Dr. Asih Budiastuti, SpKK ; Ibu Dr. Meilien Himbawani, SpKK dan Ibu Dr. Dhiana Ernawati, SpKK yang telah memberi petunjuk dan bimbingan kepada saya selama pendidikan ini.
8. Ibu Dr. Tri Nur Kristina, DMM, MKes, Staf Bagian Mikrobiologi FK UNDIP yang telah membimbing dan memberi petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.

9. PT. Prime and First Indonesia dan PT. Surya Dermato Medica Laboratories atas segala bantuannya untuk penelitian ini.
10. Seluruh Teman Sejawat, Residen, Paramedis, Karyawan/ Karyawati Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama dan bantuan yang tulus sehingga memungkinkan saya menyelesaikan pendidikan ini.
11. Ibu tercinta yang telah memberi doa restu dan dukungan yang tak terhingga selama saya mengikuti pendidikan.
12. Suami dan anak-anak tercinta yang dengan sabar dan penuh kasih sayang memberi dukungan, semangat dan pengorbanan selama saya mengikuti program pendidikan spesialisasi.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya yang tak terhingga atas ketulusan dan budi yang baik dari semua pihak yang telah membantu dan memperkenankan saya menyelesaikan program pendidikan spesialisasi.

Segala kritik dan saran senantiasa saya terima dengan segenap kebesaran dan kelapangan hati demi kebaikan kita bersama.

Semarang, April 1999

Agnes Sri Widajati

## DAFTAR ISI

PRAKATA .....	i
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	ix
INTISARI .....	xi
SUMMARY .....	xiv
BAB I : PENDAHULUAN .....	1
A. Latar belakang masalah .....	1
B. Identifikasi masalah .....	4
C. Tujuan penelitian .....	4
D. Manfaat penelitian .....	4
E. Pemecahan masalah .....	5
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA .....	7
A. Kulit menua .....	7
1. Pengertian .....	7
2. Patogenesis .....	8
3. Faktor - faktor yang mempengaruhi penuaan kulit .....	12
4. Perubahan klinis yang terjadi pada kulit menua .....	16
5. Klasifikasi klinis kulit menua .....	18
6. Penatalaksanaan kulit menua .....	21

B. Pengaruh gizi pada proses penuaan kulit .....	26
C. Substansi dasar kulit .....	31
D. Protein dan polisakarida pada kulit ..	32
1. Formulasi kompleks protein-polisakarida sebagai nutrisi tambahan kulit .....	36
2. Penelitian mengenai formulasi kompleks protein-polisakarida .....	45
E. Metode pengukuran kulit .....	48
1. Tehnik perunutan kulit dengan ultrasonografi frekuensi tinggi .....	49
2. Pengukuran sebum kulit .....	51
3. Pengukuran kelembaban kulit .....	53
BAB III : HIPOTESIS .....	56
BAB IV : KERANGKA DASAR PENELITIAN .....	57
BAB V : METODOLOGI .....	58
A. Tempat dan waktu penelitian .....	58
B. Rancangan penelitian .....	58
C. Obyek penelitian .....	58
D. Ketentuan diagnosis .....	60
E. Variabel penelitian .....	61
F. Batasan operasional .....	62
G. Alat penelitian .....	67

H. Besar dan cara pengambilan sampel . . . .	68
I. Cara penelitian . . . . .	69
J. Terminasi penelitian . . . . .	71
K. Pengolahan dan analisis data . . . . .	71
BAB VI : HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN . . . . .	73
A. Karakteristik penderita . . . . .	73
B. Pengamatan klinis sebelum, selama dan setelah pengobatan . . . . .	75
C. Hasil pemeriksaan kulit sebelum, sela- ma dan setelah pengobatan . . . . .	81
D. Hasil pengamatan perbaikan klinis . . . . .	86
E. Hasil pemeriksaan laboratorium . . . . .	92
F. Efek samping . . . . .	94
BAB VII : KESIMPULAN DAN SARAN . . . . .	95
DAFTAR PUSTAKA . . . . .	97
LAMPIRAN . . . . .	105
1. Status penderita . . . . .	105
2. Surat pernyataan . . . . .	109
3. Petunjuk penggunaan alat . . . . .	110

## DAFTAR TABEL

TABEL 1	: Distribusi penderita menurut umur .....	73
TABEL 2	: Distribusi penderita menurut pendidikan	74
TABEL 3	: Pemeriksaan klinis menurut derajat penu- aan kulit pada kunjungan ke 1, 3 dan 4	75
TABEL 4	: Distribusi derajat kulit menua secara klinis pada kunjungan ke 1, 3 dan 4 ....	77
TABEL 5	: Perbedaan rerata umur pada kedua kelom- pok studi .....	78
TABEL 6	: Perbedaan rerata berat badan pada kedua kelompok studi sebelum, selama dan sesu- dah penelitian .....	79
TABEL 7	: Perbedaan rerata pemeriksaan ketebalan epidermis dan dermis (mm) menggunakan DermaScan pada kedua kelompok studi se- belum dan setelah pengobatan .....	81
TABEL 8	: Perbedaan rerata pemeriksaan kadar sebum ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) menggunakan Sebumeter di dahi dan pipi sebelum, selama dan sesudah pe- nelitian .....	82

TABEL 9 : Perbedaan rerata pemeriksaan kelembaban dahi dan pipi sebelum, selama dan sesudah penelitian .....	84
TABEL 10 : Hasil pengamatan perbaikan klinis pada kunjungan ke 3 dan ke 4 pengobatan .....	86
TABEL 11 : Distribusi perbaikan klinis pada kunjungan ke 3 dan ke 4 menurut kelompok umur	90
TABEL 12 : Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium sebelum penelitian pada kedua kelompok studi .....	92
TABEL 13 : Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium sesudah penelitian pada kedua kelompok studi .....	93

## I N T I S A R I

Proses menua merupakan proses kemunduran dari keutuhan struktur dan fungsi berbagai sistem organ yang terjadi secara intrinsik disamping perubahan klinis, histologis maupun fisiologis yang dipengaruhi oleh waktu.

Ada dua fenomena penuaan kulit yang saling berkaitan yaitu penuaan intrinsik (penuaan sejati) yang berlangsung secara alamiah dan fisiologis serta penuaan ekstrinsik (penuaan dini) akibat berbagai faktor dari luar tubuh / lingkungan terutama paparan sinar matahari sehingga sering disebut dermatoheliosis atau "photo aging".

Gambaran klinis yang ditemukan pada kulit menua berupa kerut halus dan kasar, kulit kering dan kasar, timbul bercak-bercak pigmentasi, telangiectasis serta berbagai neoplasma jinak, premaligna dan maligna.

Penatalaksanaan kulit menua meliputi tindakan pencegahan dan penanggulangan. Upaya pencegahan antara lain dengan pengaturan gizi yang cukup, perawatan kulit dengan kosmetik serta obat-obatan sedangkan penanggulangannya dengan pemberian bahan-bahan kimia topikal, tindakan bedah dan nutrisi tambahan untuk kulit.

Saat ini telah ditemukan suatu formulasi nutrisi tambahan untuk kulit yang mengandung kompleks protein-polisakarida dan diindikasikan untuk penuaan kulit. Untuk itu kami melakukan penelitian dalam bentuk uji klinis acak tersamar ganda terhadap 60 orang wanita  $\geq 40$  tahun dengan kulit menua, yang dibagi 2 kelompok ( kelompok terapi dan kelompok kontrol ), bertujuan untuk mengetahui manfaat pemberian kompleks protein-polisakarida sebagai nutrisi tambahan pada kulit menua selama 3 bulan. Pengumpulan data dilakukan melalui :

1. Anamnesis riwayat penderita.
2. Pemeriksaan klinis : tanda-tanda penuaan kulit, status generalisata, perunutan kulit dengan Derma-Scan, kelembaban dengan Korneometer dan sebum dengan Sebumeter.
3. Pemeriksaan laboratorium : Hb, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin.

Hasil dari penelitian ini sebagai berikut :

1. Pemberian formulasi protein-polisakarida dengan dosis 2 x 500 mg per hari secara oral selama 3 bulan sangat bermakna meningkatkan ketebalan dermis (  $p < 0,01$  )

yang diukur dengan ultrasonografi 20 MHz (DermaScan), peningkatan kadar sebum ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) yang diukur dengan Sebumeter SM 810 (di dahi  $p < 0,01$  dan di pipi  $p < 0,01$ ) serta kelembaban kulit yang diukur dengan Corneometer SD 27 (di dahi  $p < 0,01$  dan di pipi  $p < 0,01$ ).

2. Efek samping berupa urtikaria pada 1 orang penderita dan akne pada 1 orang penderita yang swasirna didapatkan pada kelompok terapi. Tidak ada perbedaan yang bermakna dari hasil pemeriksaan laboratorium darah antara kedua kelompok studi sebelum dan sesudah penelitian.

## S U M M A R Y

Aging process is an intrinsically decrease process of the intact structure and function of organs besides clinical, histological and physiological changes which is influenced by time.

There are two skin aging phenomenas, intrinsic aging (true aging) which is naturally and physiologically, and extrinsic aging ( premature aging ) caused by extrinsic factors, especially sun exposure so called dermatoheliosis or photoaging.

Clinical features in skin aging can be fine and rough wrinkles, dry and rough skin, pigmented macules, telangiectasis, and benign-premalignant-malignant neoplasms.

Management for skin aging are preventive and promotive measures. Preventive measures include good nutrition, skin care with cosmetics and drugs. Promotive measures with chemicals, surgery and skin nutrient supplement.

Currently, a skin nutrient supplement formulation containing protein-polysaccharide indicated for skin aging problems has been found.

This is a randomized double blind clinical trial involving 60 female subjects older than 40 years with skin aging, which is divided in two groups (the treatment group and the control group). The objective of this study is to know the benefit of giving protein-polysaccharide complex as skin nutrient supplement for 3 months.

Collection of data were done by :

1. Anamnesis of the patients history.
2. Clinical examinations : skin aging sign, general examination, imaging skin by DermaScan, skin moisture by a Corneometer and skin sebum by a Sebumeter.
3. Laboratory examination : Hb, SGOT, SGPT, ureum, creatinine.

The result were as follows :

1. Therapy with 500 mg protein-polysaccharide formulation twice daily orally for 3 months showed a very significant increase in epidermal and dermal thickness (  $p < 0,01$  ) measured by ultrasonography technique 20 MHz (DermaScan), increased sebum level ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) by Sebumeter SM 810 (  $p < 0,01$  on the forehead and  $p < 0,01$  on the cheek ) and also skin moisture by Corneometer SD 27 (  $p < 0,01$  on the forehead and  $p < 0,01$  on the cheek).

2. Side effect : self limiting urticaria in 1 patient and acne in 1 patient in the treatment group. There was no significant difference in the blood test results between the two groups before and after the study.

**BAB I**  
**P E N D A H U L U A N**

**A. LATAR BELAKANG MASALAH**

Proses menua merupakan proses alamiah yang selalu akan dialami oleh semua makhluk dan secara perlahan-lahan akan tetap berjalan terus sejalan dengan bertambahnya usia.

Pada manusia, proses menua ini terjadi pada semua organ tubuh termasuk kulit. Kulit merupakan salah satu organ tubuh yang secara langsung akan mencerminkan terjadinya proses menua tersebut. Perubahan-perubahan yang terlihat pada kulit menua seperti kulit menjadi kering, kasar, kurang elastis, timbul bercak-bercak pigmentasi, keriput disertai garis-garis ekspresi yang nyata, secara estetis akan mempengaruhi penampilan dan secara langsung akan memperlihatkan gambaran bahwa individu tersebut telah memasuki usia senja.

Kemajuan pelayanan kesehatan di Indonesia tampak meningkat dengan angka harapan hidup rata-rata 47,5 tahun pada tahun 1960 menjadi 61,12 tahun pada tahun 1991. Angka tersebut bila diproyeksikan pada tahun 2000 diperkirakan akan mencapai 64,05 tahun dan dikatakan bahwa jumlah kaum wanita usia lanjut pada

tahun 2020 akan sama dengan jumlah penduduk Jawa Timur saat ini 33 juta jiwa / 9,9% jumlah penduduk Indonesia.

Diantara 1268 pengunjung di sub bagian kosmetik medik Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang yang diambil dari catatan medik tahun 1996, terdapat 122 penderita dengan kelainan pigmentasi, kulit kering dan keriput yang sesuai dengan tanda-tanda penuaan kulit.

Pada saat ini ditemukan berbagai cara untuk mengatasi kelainan kulit yang terjadi pada proses menua kulit antara lain pemakaian obat-obat topikal, oral, suntikan/implant, maupun pembedahan diantaranya bedah laser, bedah plastik, bedah kimia (pengelupasan kimia), dermabrasi, dengan hasil bervariasi.

Lassus pada tahun 1992 menemukan suatu formula "food supplement" baru yang diambil dari ekstrak kartilago ikan laut dan mengandung bahan yang bermanfaat untuk pembentukan jaringan kolagen serta elastin kulit. Formula ini dikenal sebagai "natural marine  $\beta$  amino protein complex", suatu nutrisi tambahan untuk kulit yang dibuat dari kombinasi protein ikan laut dan polisakarida yang mempunyai efek regenerasi pada serat kolagen dan elastin di dermis,

sehingga dapat meningkatkan elastisitas dan kelembaban kulit.

Formulasi ini sudah diteliti di Finlandia pada wanita dengan solar elastosis berusia 40-60 tahun, memperlihatkan efek perbaikan yang bermakna setelah pemberian peroral dengan dosis 500 mg/hari selama 90 hari (3 bulan).

Penelitian mengenai efektivitas pemberian nutrisi tambahan untuk kulit yang mengandung kompleks protein polisakarida belum pernah dilakukan di Indonesia, negara tropis dengan paparan sinar matahari sepanjang musim. Intensitas paparan yang cukup tinggi pada kulit dapat mempercepat proses penuaan. Demikian besarnya pengaruh sinar matahari terhadap proses penuaan kulit sehingga beberapa penulis menyatakan bahwa 80% penuaan kulit disebabkan oleh sinar matahari. Berdasarkan hal tersebut diatas, dilakukan penelitian untuk mengetahui manfaat pemberian kompleks protein polisakarida dengan dosis 2 x 500 mg per hari secara oral selama 3 bulan untuk memperbaiki kelainan pada kulit menua. Disamping itu juga ingin mengetahui apakah keberhasilan penelitian di Eropa dapat pula dilihat pada orang Indonesia.

## **B. IDENTIFIKASI MASALAH**

Apakah pemberian formulasi kompleks protein polisakarida yang dibuat dari ekstrak kartilago ikan laut dapat digunakan sebagai salah satu pilihan untuk memperbaiki kulit menua.

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan umum :**

Mengetahui efektivitas kompleks protein-polisakarida pada penuaan kulit.

### **2. Tujuan khusus :**

- a. Mengetahui efektivitas dari kompleks protein - polisakarida yang diukur dari peningkatan ketebalan epidermis dan dermis, kelembaban dan kehalusan kulit.
- b. Mengetahui efek samping yang mungkin terjadi.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai bahan pertimbangan untuk mengatasi penuaan kulit.

## E. PEMECAHAN MASALAH

Dalam penelitian ini dilakukan langkah-langkah sebagai berikut :

1. Mempelajari dasar-dasar teori dari kepustakaan.
  2. Membuat proposal penelitian.
  3. Mengumpulkan dan memberikan penjelasan kepada penderita tentang manfaat penggunaan obat, kemungkinan efek samping yang terjadi serta minta kesediaan dan persetujuan penderita untuk mengikuti penelitian ini.
  4. Melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, foto dokumentasi, identifikasi kulit menggunakan alat DermaScan, Sebumeter, Corneometer dan video loupe sebelum pengobatan dimulai.
  5. Memberikan pengobatan topikal berupa pelembab pagi hari serta tablet kompleks protein - polisakarida dan plasebo.
  6. Melakukan pemeriksaan ulangan setiap bulan serta mengamati efek samping yang terjadi.
- Pada kunjungan ke 1 dilakukan pemeriksaan fisik tanpa alat.
- Pada kunjungan ke 3 dilakukan pemeriksaan fisik serta ulangan Sebumeter dan Corneometer.

Pada kunjungan ke 4 dilakukan pemeriksaan fisik lengkap menggunakan DermaScan, Sebumeter, Corneometer dan Video loupe, foto dokumentasi serta pemeriksaan laboratorium.

7. Melakukan analisis statistik terhadap hasil pengobatan yang diperoleh.
8. Membuat laporan hasil penelitian.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. KULIT MENUA

##### 1. PENGERTIAN

Proses menua merupakan suatu proses fisiologis yang dialami oleh manusia dan makhluk hidup lainnya, sesuai dengan perjalanan waktu serta bertambahnya usia dan mengenai semua organ tubuh termasuk kulit (1-3).

Pada proses menua terjadi proses kemunduran dari ketuhan struktur dan fungsi berbagai sistem organ yang terjadi secara intrinsik disamping perubahan klinis, histologis maupun fisiologis dan dipengaruhi oleh waktu (4,5).

Ada 2 fenomena penuaan kulit yang saling berkaitan yaitu penuaan intrinsik (penuaan sejati) dan penuaan ekstrinsik (penuaan dini).

Penuaan intrinsik disebut pula penuaan kronologis atau penuaan sejati, yaitu proses menua yang berlangsung secara alami disebabkan berbagai faktor fisiologi dari dalam tubuh sendiri (genetik, hormonal, dll). Perubahan kulit terjadi menyeluruh sejalan dengan bertambahnya usia, namun proses ini tidak dapat dihindari (2,3,6-8).

Penuaan ekstrinsik dikenal sebagai kerusakan kulit akibat berbagai faktor dari luar tubuh dan secara langsung berkaitan dengan lingkungan serta perubahannya terjadi pada kulit yang biasanya terpapar sinar matahari, misalnya wajah, leher, lengan, tangan. Penuaan ini juga disebut dermatoheliosis atau "photo aging", karena dipercepat oleh sinar matahari. Proses menua ini dapat dihindari atau dicegah (2,3,6-8).

## **2. PATOGENESIS**

Proses menua kulit berlangsung secara perlahan-lahan. Batas waktu yang tepat antara proses pertumbuhan dan dimulainya proses menua tidak dapat dijelaskan secara tepat (9). Demikian pula dengan mekanisme proses penuaan sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Namun berbagai teori mengenai terjadinya proses menua telah banyak dikemukakan (1,6,10-18).

### **a. Teori program genetik**

Penuaan merupakan proses ireversibel yang berjalan secara teratur akibat program genetik yang diturunkan.

#### **b. Teori replikasi DNA**

Menurut teori ini terjadinya proses menua disebabkan kematian sel-sel fungsional atau reproduktif secara perlahan-lahan akibat pengaruh sinar ultra violet yang merusak DNA menyebabkan penurunan kemampuan replikasi rDNA ("Ribosomal Desoxyribonucleic Acid") yang akan mempengaruhi masa hidup sel.

#### **c. Teori "Orgel's error"**

Proses menua terjadi karena kerusakan DNA yang mempengaruhi pembentukan RNA sehingga terbentuk molekul-molekul RNA yang tidak sempurna. Akibatnya terjadi kelainan enzim-enzim interseluler yang dapat mengganggu fungsi sel dan menyebabkan kerusakan atau kematian organ yang bersangkutan.

#### **d. Teori ikatan silang**

Proses menua terjadi akibat ikatan silang yang progresif antara molekul-molekul besar seperti protein intra dan interseluler, kolagen dan elastin, sehingga membuat jaringan kolagen menjadi kurang lentur dan kaku sehingga kulit menjadi keriput. Pada kulit manusia, serabut kolagen sebagian besar membentuk matriks ekstraseluler dan beratnya lebih dari 70% berat

kering dermis. Kolagen merupakan jaringan yang struktur utamanya adalah protein dan merupakan 30% dari jumlah protein di dalam tubuh. Dengan demikian secara kuantitas, kolagen merupakan protein utama tubuh dan jaringan penunjang utama untuk jaringan ikat, kulit, otot, pembuluh darah dan sebagainya. Dengan bertambahnya mikroprotease akan melarutkan ikatan silang protein ("cross linked protein").

**e. Teori radikal bebas**

Teori ini mengemukakan terbentuknya radikal bebas superoksida dan radikal hidroksil akibat proses auto oksidasi dari molekul-molekul intraseluler karena pengaruh berbagai faktor lingkungan seperti sinar ultra violet, obat-obatan, asap rokok, yang dapat meningkatkan kadar radikal bebas intrasel. Radikal bebas merupakan sekelompok elemen yang sangat tidak stabil, reaktif hebat, bersifat sitotoksik dan reaksinya dapat menyebabkan berbagai kerusakan kulit :

\*) Kerusakan enzim-enzim protektif yang bekerja mempertahankan fungsi sel (superoksida dismutase, katalase, glutathione, peroksi-

dase) sehingga terjadi kerusakan membran sel.

- \* ) Kerusakan protein dan asam amino, yang merupakan struktur utama kolagen dan elastin sehingga terjadi kerusakan yang ditandai dengan kulit yang kaku, tidak lentur, kehilangan elastisitas dan densitasnya sehingga timbul kerut-kerut halus maupun kasar.
- \* ) Kerusakan pembuluh darah kulit sehingga menjadi lebar, menipis disertai kerusakan jaringan elastik dan dinding pembuluh darah sehingga terjadi telangiectasis.
- \* ) Gangguan distribusi melanin dan peningkatan aktivitas melanosit sehingga terjadi pigmentasi yang tidak merata.

Radikal bebas ini akan mengubah enzim superoksida dismutase yang sangat penting untuk melindungi sel terhadap efek toksik reaktif oksigen dan melawan radikal hidroksida.

#### **f. Teori endokrin atau "pace maker"**

Proses menua diatur oleh "pace maker" seperti kelenjar timus, hipotalamus, hipofise, tiroid yang menghasilkan hormon, saling ber-

kaitan mengatur keseimbangan hormonal dan regenerasi sel-sel tubuh manusia.

**g. Teori imunologi**

Dengan bertambahnya usia, terjadi involusi kelenjar timus yang mengakibatkan perubahan sel limfosit T yang berperan sebagai "pace maker" jaringan dan disertai peningkatan titer auto antibodi yang menyebabkan perubahan patologik pada kulit menua. Jumlah sel Langerhans juga menurun, demikian pula terjadi perubahan makrofag dan keratinosit serta produksi sitokin.

**3. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENUAAN KULIT (1,3,11,18,21-26) :**

Berbagai faktor yang saling menunjang dan berinteraksi dapat mempengaruhi terjadinya proses menua kulit.

**a. Faktor intrinsik**

Faktor-faktor dari dalam tubuh yang berpengaruh pada proses menua fisiologik kulit, antara lain :

**\*) Genetik**

Faktor genetik mempengaruhi saat mulai dan kecepatan surutnya proses metabolik berjalan.

**\*) Rasial**

Ras manusia bermacam-macam seperti Negroid, Mongoloid, Kaukasian, Polinesian. Setiap ras mempunyai struktur kulit yang berbeda termasuk sistem pertahanan tubuh terhadap lingkungan seperti peranan pigmen melanin sebagai proteksi terhadap sinar ultra violet. Orang kulit putih lebih mudah terbakar sinar matahari (sedikit "tanning") serta lebih mudah terjadi gejala menua dini kulit dibandingkan dengan kulit berwarna. Kulit bangsa Indonesia termasuk ras Mongoloid yang jarang terbakar sinar matahari tetapi mudah mengalami pigmentasi ("tanning").

**\*) Hormonal**

Pengaruh hormonal terutama estrogen berfungsi memelihara elastisitas kulit. Bila terjadi penurunan hormon estrogen akibat penurunan fungsi ovarium misalnya pada wanita menopause akan terlihat berkurangnya elastisitas kulit dan kulit menjadi kering.

## **b. Faktor ekstrinsik**

Faktor dari luar yang berhubungan dengan kehidupan sehari-hari dapat menyebabkan terjadinya proses menua dini :

### **\*) Lingkungan :**

Sinar matahari, suhu dingin, ruangan ber-AC, kelembaban udara yang rendah, arus angin berperan dalam proses penuaan dini.

### **\*) Faktor-faktor yang berhubungan dengan perubahan radikal bebas misalnya :**

- Radiasi sinar X
- Pengobatan dengan sinar ultra violet jangka lama
- Paparan bahan-bahan kimia eksogen
- Makanan mengandung tinggi karbohidrat dan kalori
- Bahan-bahan tambahan pada makanan (food additive) seperti : pengawet, pewarna, penyedap masakan dan sebagainya

### **\*) Cara perawatan kulit yang salah :**

Penggunaan berbagai bentuk kosmetik yang tidak sesuai dengan kulit pemakainya misalnya pemakaian sabun yang terlalu sering, pembersih berkadar alkohol tinggi untuk kulit kering dan normal yang dapat

menambah kekeringan kulit akibat hilangnya lemak permukaan.

**\*) Faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan proses menua dini, antara lain :**

- Keadaan gizi yang buruk seperti kekurangan protein, vitamin.
- Kebiasaan merokok, minum minuman keras atau kopi yang berlebihan.
- Sering mengalami stres.
- Pemakaian otot-otot wajah yang berulang-ulang dan berlangsung lama seperti mengerutkan kening, sering cemberut, berkedip-kedip waktu berbicara, menyebabkan terbentuknya kerutan dan alur kulit yang menetap.
- Kehilangan struktur penunjang kulit secara berlebihan seperti penurunan berat badan yang terlalu cepat, sehingga lapisan lemak dibawah kulit banyak berkurang.
- Penyakit menahun seperti diabetes melitus, penyakit otoimun, arterio-sklerosis dan lain-lain.

#### 4. PERUBAHAN KLINIS YANG TERJADI PADA KULIT MENUA

(11,12,25-28)

##### a. Kulit kering

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan kulit menjadi kering, yaitu :

- Menurunnya fungsi / aktivitas kelenjar sebacea yang menyebabkan berkurangnya atau hilangnya lapisan lemak permukaan kulit sehingga terjadi penguapan air berlebihan, kadar air di epidermis berkurang.
- Menurunnya fungsi kelenjar seks sehingga pengaruh hormon terutama hormon androgen menurun.
- Berkurangnya jumlah dan fungsi kelenjar keringat ekrin yang aktif sehingga produksi keringat berkurang.

##### b. Kulit kasar dan bersisik

Faktor-faktor yang menyebabkan keadaan ini antara lain :

- Perubahan proses keratinisasi disertai perubahan ukuran dan bentuk sel-sel epidermis yang sebagian berkelompok.
- Stratum korneum mudah terlepas dan kecenderungan sel-sel yang mati untuk saling melekat di permukaan kulit.

- Kekeringan kulit karena berkurangnya lemak permukaan kulit dan kandungan air di epidermis.

c. Kulit menjadi kendur dengan kerutan-kerutan serta lipatan / alur (garis ekspresi kulit) yang nyata karena perubahan-perubahan faktor penunjang kulit misalnya :

- Menurunnya jumlah sel pembentuk serat kolagen (fibroblas) yang menyebabkan pembentukan serabut kolagen baru atau pengganti kolagen tua menjadi lebih lambat, jumlah serat kolagen berkurang. Penebalan serabut elastin, lebih sklerotik sehingga kekenyalan dan elastisitas kulit menjadi berkurang / hilang. Semua ini menyebabkan kulit menjadi kendur dan kurang lentur.

- Berkurangnya jaringan lemak subkutan disertai lapisan kulit yang tipis dan kehilangan kekenyalannya, menyokong terbentuknya kerutan-kerutan dan alur kulit yang nyata.

- Pengaruh kontraksi otot-otot mimik yang tidak diikuti oleh kontraksi kulit yang sesuai, juga mengakibatkan alur-alur keriput di daerah muka terutama di sekitar mulut, mata dan dahi.

d. Bercak-bercak pigmentasi yang tidak merata di kulit

Pada kulit menua terjadi perubahan distribusi pigmen dan proliferasi melanosit disertai menurunnya fungsi melanosit sehingga terjadi penumpukan sel melanin yang tidak teratur didalam sel basal.

e. Proliferasi jinak pada kulit menua misalnya skin tag, fibroma mole, cherry angioma, keratosis seboroik, lentigo, hiperplasia sebacea dan lain-lain.

## 5. KLASIFIKASI KLINIS KULIT MENUA

Berdasarkan respon kulit terhadap sinar matahari Fitzpatrick membagi kulit manusia menjadi beberapa tipe (11,12) :

Tipe I : berkulit putih, selalu terbakar, tidak pernah menjadi kecoklatan

Tipe II : berkulit putih, biasanya terbakar, sulit menjadi kecoklatan

Tipe III : berkulit putih, kadang terbakar ringan, dapat menjadi kecoklatan

Tipe IV : berkulit coklat muda, jarang terbakar, mudah menjadi kecoklatan

Tipe V : berkulit coklat gelap; sangat jarang terbakar, mudah menjadi kecoklatan

Tipe VI : berkulit hitam, tidak pernah terbakar, sangat mudah mengalami pigmentasi, berwarna gelap

**Klasifikasi klinis kulit menua berdasarkan tipe dan beratnya penuaan (17) :**

**Tipe A : Karakteristik kulit tipe I dan II**

I : Bintik-bintik hitam ("freckles")

II : Telangiectasi dengan / atau kerut-kerut halus

III : Keratosis aktinik dan / atau hiperpigmentasi yang tidak merata

IV : Atrofi fokal atau difus dengan depigmentasi tak rata

**Tipe B : Karakteristik kulit tipe III, IV dan V**

I : Hiperpigmentasi difus (kecoklatan dan menetap)

II : Lentigenes

III : Elastosis ringan, kulit kasar dan kerut halus

IV : Elastosis berat dengan kerut-kerut dalam

**Klasifikasi Richard Glogau untuk menilai derajat kerusakan kulit menua (29) :**

**Tipe I (ringan) - kerut minimal :**

- kelainan pigmentasi ringan
- tak ada keratosis
- kerut minimal

**Tipe II (sedang) - kerut tampak bila wajah bergerak :**

- lentigo senilis awal
- teraba ada keratosis
- tampak garis senyum

**Tipe III (lanjut) - kerut tampak bila wajah diam :**

- diskromia
- telangiectasis
- tampak ada keratosis
- kerut tampak bila wajah diam

**Tipe IV (berat) - hanya tampak kerut saja :**

- kulit berwarna kekuningan-keabuan
- kelainan kulit prakanker
- seluruh wajah berkeriput

**Sistim klasifikasi dari Marks G. Rubin berdasarkan gambaran histologi derajat kerusakan kulit meliputi (29,30) :**

**Derajat I : Perubahan di epidermis saja, terda-**

pat kelainan pigmentasi (efelid, lentigo) dan kelainan tekstur (penebalan stratum korneum)

Derajat II : Perubahan di epidermis dan papila dermis, terdapat kelainan pigmentasi dan tekstur yang lebih berat dari derajat I. Keriput di daerah infraorbita dan nasolabial.

Derajat III : Perubahan di epidermis, papila dan retikuler dermis, terdapat kelainan pigmentasi dan tekstur yang lebih berat dari derajat II. Kerut tampak nyata, kulit tebal dan kaku, kulit berwarna kekuningan.

## **6. PENATALAKSANAAN KULIT MENUA**

Upaya untuk mengatasi kulit menua meliputi tindakan preventif / protektif untuk menghambat proses menua kulit dan tindakan penanggulangan untuk mengatasi berbagai masalah dan kelainan-kelainan pada kulit menua (3,10,11,18,31).

### **I. Tindakan preventif meliputi :**

- a. Pengaturan gizi yang cukup untuk mencegah pembentukan radikal bebas dengan memberikan

diet tinggi protein (terutama purin, asam amino), rendah lemak dan karbohidrat, cukup vitamin (A,B,B6,C,D,E) serta mineral (seng, selenium dan lain-lain) yang dapat menghambat proses ikatan silang yang menyebabkan kolagen menjadi kaku dan tidak lentur.

- b. Menghindari paparan langsung sinar matahari antara jam 10.00 - 15.00 atau menggunakan tabir surya, perlindungan fisik dengan topi lebar, payung, pakaian berlengan panjang dan lain-lain.
- c. Perawatan kulit menggunakan kosmetik dengan bahan dasar minyak sebagai pembersih kulit untuk membersihkan kulit dari sisa-sisa rias wajah dan menghindari penggunaan pembersih dengan bahan dasar alkohol serta sabun yang berlebihan.
- d. Menggunakan pelembab untuk melindungi kulit dari penguapan air yang berlebihan sehingga mencegah kekeringan kulit.
- e. Pengelupasan kulit untuk mengangkat sel-sel lapisan tanduk sehingga terjadi penipisan dan membuat kulit menjadi halus.

- f. Menghindari faktor-faktor lingkungan lainnya yang merangsang terbentuknya radikal bebas.
- g. Mengurangi / menghindari kontak dengan bahan kimia eksogen maupun endogen seperti obat yang mengandung merkuri, antibiotika dan lain-lain.
- h. Menghindari hal-hal yang menyebabkan stres, menghentikan atau mengurangi kebiasaan merokok, minum minuman keras / kopi berlebihan.
- i. Meninggalkan kebiasaan yang sebenarnya kurang diperhatikan misalnya sering cemberut, mengkerutkan kening dan sebagainya.

## II. Tindakan penanggulangan, meliputi :

### A. Mengatasi kulit kering

- a. Menggunakan pelembab yang mengandung minyak nabati (minyak zaitun) atau emolien yang membentuk lapisan lemak di permukaan kulit dan mengurangi penguapan transepidermal sehingga dapat mempertahankan kelembaban kulit.
- b. Pelembab yang mengandung bahan hidrofilik ( urea 2 - 10%, asam laktat 2 - 5% ) merupakan bahan topikal yang dapat

meningkatkan dan penyerapan retensi air kedalam kulit.

c. Preparat topikal mengandung vitamin, asam amino, asam lemak esensial yang mempunyai efek melembabkan kulit dengan baik.

d. Kolagen topikal yang bertujuan mengurangi rasio "insoluble / soluble" kolagen sehingga meningkatkan kelembaban kulit.

e. Topikal vitamin E bermanfaat karena dapat larut dalam lemak dan penetrasi ke kulit, memberi efek :

- Meningkatkan kelembaban kulit
- Sebagai antioksidan yang menekan pembentukan radikal bebas sehingga menghambat kerusakan sel-sel kulit
- Melindungi kulit terhadap kerusakan yang disebabkan sinar ultra violet dengan menurunkan kadar ornithin dekarboksilase di dalam kulit

#### **B. Mengatasi kulit kasar dan bersisik**

a. Kelompok asam organik seperti asam alfa hidroksi yang bekerja memperbaiki

lapisan epidermis dan kualitas stratum korneum.

b. Asam retinoat (tretinoin) yang bekerja sebagai bahan pengelupasan kimia dapat menyebabkan pengelupasan dan penipisan lapisan tanduk membuat kulit menjadi halus.

c. Krim mengandung urea 10-25%. Bekerja mempermudah penyerapan air kedalam kulit dapat berikatan dengan protein kulit dan mendorong pengelupasan sel-sel kulit yang telah mati.

**C. Mengatasi kerut-kerut kulit, garis-garis lipatan kulit yang nyata, kulit menggelayut / kendur**

a. Krim asam retinoat 0,05 - 0,1% yang dipakai teratur selama 3 - 12 bulan.

b. Pengelupasan kimia dengan bahan-bahan tertentu misalnya TCA 35 - 50%, asam alfa hidroksi, campuran resorsinol asam salisilat dan larutan fenol yang dapat mengangkat lapisan superfisial kulit.

c. Suntikan kolagen, fibrel intradermal dapat menghilangkan keriput, garis-garis dan lipatan-lipatan kulit.

d. Suntikan gerovital (GH3) intramuskuler untuk menghilangkan keriput dan mengatasi kekeringan kulit.

e. Tindakan bedah estetika seperti dermabrasi, penarikan kulit wajah ("face lifting") dan lain-lain.

**D. Mengatasi kelainan hiperpigmentasi (melasma, lentigo senilis, efelid)**

a. Hidrokuinon 2 - 5%

b. Asam aselaik 20%

c. Asam retinoat 0,05 - 0,1%

d. Asam alfa hidroksi

**E. Mengatasi tumor jinak dan ganas yang sering dijumpai pada kulit menua dapat dilakukan dengan tindakan bedah listrik, bedah beku, bedah eksisi, bedah laser.**

**B. PENGARUH GIZI PADA PROSES PENUAAN KULIT**

Pertumbuhan, perkembangan, pematangan dan pertambahan usia merupakan fase kelanjutan dari sel-sel jaringan organ-organ individu.

Proses menua adalah salah satu proses dalam daur kehidupan manusia, dimana proses tersebut dapat dikatakan sama dengan proses pertumbuhan yang terdiri dari dua proses penting yaitu proses pembentukan

jaringan (anabolisme) dan proses perubahan jaringan (katabolisme) (14).

Pada waktu muda proses anabolisme lebih dominan dan setelah usia tua proses katabolisme lebih memegang peranan. Berdasarkan hal tersebut dikenal 2 jenis usia (14) :

- Usia kronologis (usia kalender) yaitu usia dalam hari, bulan dan tahun sesuai dengan tahun kalender.
- Usia biologis, yang menjadi patokan adalah keadaan jaringan tubuh. Keadaan jaringan ini dipengaruhi oleh keadaan lingkungan diantaranya faktor gizi. Patokan usia biologis sering diukur dengan elastisitas jaringan kolagen dan elastin. Kolagen merupakan jaringan yang struktur utamanya adalah protein dan merupakan 30% dari jumlah protein dalam tubuh. Disamping itu merupakan jaringan penunjang utama untuk jaringan ikat, otot, kulit dan pembuluh darah.

Pada usia lanjut terjadi proses ikatan silang antara molekul-molekul protein, kolagen dan elastin sehingga membuat jaringan kolagen kehilangan elastisitasnya. Dengan pemberian zat-zat gizi diharapkan dapat menghambat proses ikatan silang tersebut (14).

Adapun zat gizi yang dapat menghambat antara lain (14) :

- Vitamin A
- Vitamin B1, B5, B6
- Vitamin C
- Vitamin E
- PABA
- Mineral : seng, selenium dan sebagainya

Sinar ultra violet dari sinar matahari merupakan penyebab utama terjadinya proses ikatan silang pada kulit. Di negara tropis seperti Indonesia, oleh karena kulit selalu terkena sinar matahari maka ikatan silang ini dapat menyebabkan kerusakan kulit. Ini terlihat jelas pada para petani di desa yang selalu berjemur sinar matahari. Untuk mengurangi ini dapat digunakan krim PABA (Para Amino Benzoic Acid) karena PABA dengan esternya akan mengabsorbsi sinar ultra violet sehingga melindungi bagian kulit lainnya. Beta karoten yang banyak terdapat dalam wortel merupakan pro vitamin A yang dapat diubah menjadi vitamin A dan merupakan pelindung kulit terhadap ultra violet (14,32).

Radikal bebas adalah molekul yang sangat tidak stabil, reaktif hebat, bersifat sitotoksik, reaksinya pada kulit akan menimbulkan kerusakan enzim yang mempertahankan fungsi sel, protein, asam amino, terjadi proses ikatan silang protein yang progresif

yang menyebabkan kerusakan serat kolagen dan pembuluh darah kulit. Berbagai kerusakan pada struktur kulit akan menyebabkan kulit menjadi kaku, tidak elastis, keriput, kering dan sebagainya dengan gambaran kulit terlihat lebih tua dari usianya (14).

Teori radikal bebas ini makin dikenal sebagai penyebab penuaan dan proses degeneratif lainnya. Kaitannya dalam dermatologi oleh karena cukup banyak riset-riset yang dilakukan di bidang "Radiochemistry" yang mengemukakan tentang penuaan kulit beserta pencegahan dan perlindungannya (33).

Sebagian besar riset ini menyatakan bahwa radiasi sinar ultra violet dapat menyebabkan radikal bebas yang dapat merusak kulit. Molekul-molekul ini akan merusak integritas membran sel melalui peroksidasi lipid, merubah DNA sel dan protein sel (33,34). Bukti klinis, laboratoris dan epidemiologi mendukung teori radikal bebas ini serta pemakaian antioksidan sebagai upaya pencegahan dan terapi (34).

Fungsi epidermis sebagai pertahanan kulit terhadap pengaruh radikal bebas dari berbagai lingkungan dan akibat aktivitas enzimatik. Reaksi fotokimia karena ultra violet dan ionisasi sinar menghasilkan radikal anion superoksida ( $\text{OH}^-$ ) dan OH (peroksida). Substansi-substansi lainnya termasuk polusi udara dan

asap rokok dapat menyebabkan radikal bebas yang mempengaruhi kulit. Radikal oksigen juga dihasilkan oleh netrofil dan makrofag pada saat memberikan respon terhadap organisme patogenik didalam kulit (34).

Salah satu upaya untuk mencegah atau menghambat proses menua antara lain dengan pengaturan gizi yang cukup untuk mencegah radikal bebas yaitu dengan pengaturan diet, pemberian vitamin dan mineral yang cukup sebagai berikut (32) :

- a. Diet rendah karbohidrat dan lemak jenuh serta menghindari bahan-bahan tambahan pada makanan ("food additives") yang berbahaya.
- b. Diet tinggi protein terutama purin dan asam amino.
- c. Pemberian vitamin dan bahan-bahan lainnya yang bekerja sebagai antioksidan yaitu bahan yang dapat menghambat toksisitas dari radikal bebas dan disebut penangkap radikal bebas ("free radical scavengers") terdiri dari vitamin E ("tocopherol"), glutathion, flavonoid dan koenzim Q10.
- d. Elemen-elemen kelumit ("trace mineral") misalnya seng, selenium, magnesium dan sebagainya merupakan unsur penting untuk memelihara kesehatan kulit.

Vitamin A dapat meningkatkan permeabilitas kapiler darah. Kombinasi vitamin A dan vitamin E dapat meningkatkan oksigenasi dalam jaringan dan menghambat proses ikatan silang sehingga mencegah kekeringan kulit dan keriput. Vitamin B1, B2, B5, B6 juga dapat mengurangi proses ikatan silang dan mencegah terjadinya keriput (32-34).

Lubowe menganjurkan pemberian vitamin A 25.000  $\mu$ , vitamin C 500 mg, vitamin E 800 mg disamping vitamin B kompleks dan mineral yang cukup untuk usia lanjut (32).

### C. SUBSTANSI DASAR KULIT

Substansi dasar pada kulit normal terutama terdiri dari air, elektrolit, protein plasma dan mukopolisakarida. Mukopolisakarida terdiri dari polisakarida rantai panjang dan mempunyai rantai asam amino (glikosaminoglikan) yang diikat secara kovalen dengan suatu polipeptida. Istilah mukopolisakarida yaitu substansi muko, musin dan proteoglikan, dapat saling diperlukan untuk menunjukkan keseluruhan dari kompleks polipeptida-polisakarida. Fibrosit memproduksi glikosaminoglikan yang terdapat didalam dermis, sebagian besar terdiri dari asam hialuronat, kondroitin sulfat, heparan sulfat dan heparin. Proporsi

relatif dari berbagai glikosaminoglikan ini bervariasi di berbagai lokasi tubuh dan berbagai kompartemen dermis. Masing-masing rantai glikosaminoglikan terdiri dari unit heksosamin (galaktosamin atau glukuronat). Rantai glikosaminoglikan (kecuali asam hialuronat) dihubungkan dengan suatu inti protein yang berasal dari fibrosit dan memproduksi unit monomer proteoglikan (35,36).

Glikosaminoglikan dalam substansi dasar dermis diduga mengatur metabolisme jaringan ikat dengan mendorong pertumbuhan, migrasi dan diferensiasi sel. Disamping itu juga sebagian besar menahan tarikan pada proses penyembuhan luka serta mempengaruhi kinetika pembentukan kolagen pada luka insisi. Oleh karena proteoglikan berkaitan sangat erat dengan kolagen, maka glikosaminoglikan mungkin membantu didalam pembentukan 3 dimensi dari serabut kolagen didalam jaringan normal (36).

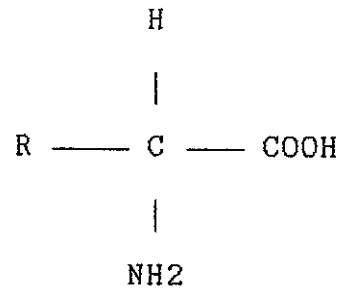
#### **D. PROTEIN DAN POLISAKARIDA PADA KULIT**

Saat ini telah dikenal suatu formulasi kompleks protein-polisakarida yang diindikasikan untuk penuaan kulit. Untuk lebih mengenal formulasi ini akan dibahas tentang biokimiawi serta peran protein dan polisakarida.

Didalam sel hidup terdapat berbagai macam makro molekul terutama protein, asam nukleat dan polisakarida yang berfungsi sebagai komponen struktural, biokatalisator, hormon dan tempat penyimpanan informasi genetika yang khas untuk spesies. Makro molekul ini adalah biopolimer yang dibentuk dari unit-unit monomer. Untuk protein, unit monomernya adalah asam amino, unit monomer untuk polisakarida adalah derivat gula dan unit monomer asam nukleat adalah nukleotida. Sifat biologi protein terutama disebabkan oleh interaksi spesifik antara asam amino yang menyusunnya (37).

**Protein** didalam tubuh berperan sebagai zat pembangun (pertumbuhan), memperbaiki jaringan yang rusak, sumber energi dan pertahanan tubuh. Protein terdiri dari bermacam-macam golongan makro molekul yang heterogen dengan berat molekul bervariasi dari 1000 - 1.000.000 dan dapat dihidrolisis menjadi asam amino. Protein baik yang berasal dari tumbuh-tumbuhan, binatang, dan mikroorganisme mengandung 20 asam amino yang sama (37). Asam amino paling sedikit mempunyai 1 gugus asam lemak yang dapat terionisasi yaitu gugus karboksil (COOH) dan gugus basa konjugat yaitu amino (NH<sub>2</sub>). Kedua gugus tersebut berikatan dengan atom karbon (C) yang sama. Struktur dari suatu

asam amino adalah :



(dikutip dari kepustakaan no. 38)

Bila gugus amino dan gugus karboksil asam amino ini bergabung akan membentuk ikatan peptida, unsur asam aminonya dinamakan residu asam amino. Suatu peptida terdiri dari 2 residu asam amino atau lebih yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Bila peptida mempunyai banyak residu asam amino, peptida tersebut dinamakan polipeptida. Banyak hormon dan semua protein sederhana adalah polipeptida (38).

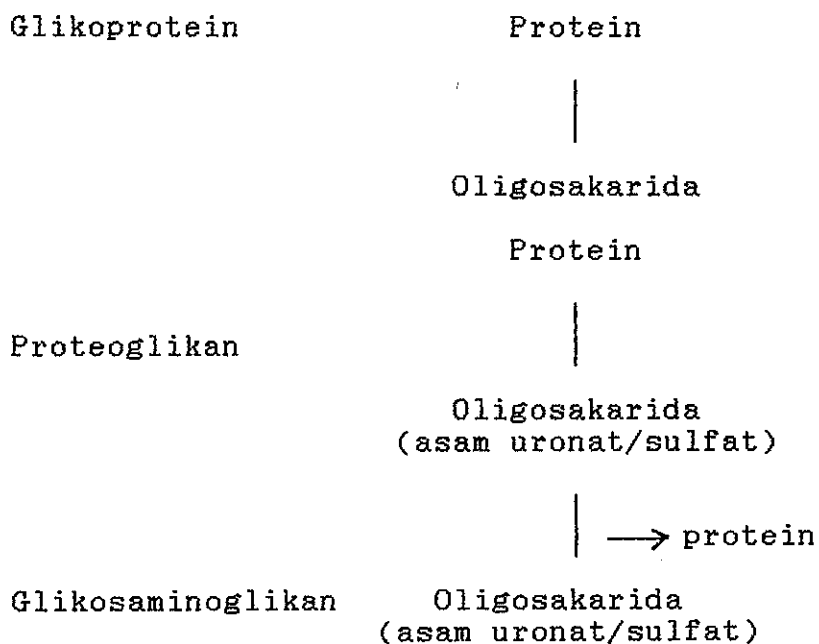
**Polisakarida** merupakan golongan karbohidrat yang menghasilkan lebih dari 6 monosakarida pada proses hidrolisis atau disebut gula polimer. Karbohidrat dalam bentuk glukosa dan glikogen berperan sebagai sumber yang penting untuk energi bagi aktivitas vital (39). Karbohidrat polimer terdapat didalam proteoglikan dan merupakan komponen utama dari jaringan konektif kulit (39).

Polisakarida yang mempunyai hubungan dengan struktur jaringan binatang dan analog dengan selulosa sel tumbuh-tumbuhan adalah asam hialuronat dan kondroitin sulfat. Zat-zat ini merupakan golongan karbohidrat mukopolisakarida, ditandai oleh adanya gula amino dan asam uronat (sekarang disebut glikosaminoglikan) (39).

Ikatan antara glikosaminoglikan dan makromolekul ekstraseluler secara bermakna membantu organisasi struktural matriks jaringan konektif. Glikosaminoglikan sendiri dapat berinteraksi dengan makromolekul intra dan ekstraseluler, protein plasma dan komponen permukaan sel (35,37).

Glikoprotein (mukoprotein) adalah senyawa protein-polisakarida yang terdapat didalam jaringan. Banyak dijumpai di jaringan dan fungsinya bermacam-macam dimana terdapat suatu polipeptida yang mempunyai beberapa rantai pendek karbohidrat dan lipid. Proteoglikan dan glikoprotein merupakan molekul yang mengandung protein dimana rantai oligosakarida atau polisakarida terikat secara kovalen. Perbedaan antara proteoglikan dan glikoprotein terletak pada sifat kimia polisakarida yang melekat. Ada 7 tipe polisakarida yang terikat secara kovalen pada protein dari proteoglikan. Suatu proteoglikan yang merupakan

komponen terpenting dari kartilago (tulang rawan) adalah kondroitin sulfat yang berikatan secara spesifik dengan elastin (35).



Hubungan antara glikoprotein, proteoglikan dan glikosaminoglikan

(dikutip dari kepustakaan no. 35)

## 1. FORMULASI KOMPLEKS PROTEIN-POLISAKARIDA SEBAGAI NUTRISI TAMBAHAN KULIT

Fungsi kulit yang tidak optimal membutuhkan nutrisi tambahan dari luar agar keremajaan kulit bisa dipertahankan. Salah satu upaya untuk menunda

proses penuaan antara lain dengan suplementasi makanan kesehatan yang mempunyai komponen-komponen spesifik.

Formulasi kompleks protein-polisakarida yang digunakan pada penelitian ini sebagai nutrisi, tambahan terdiri dari :

- a. Natural marine  $\beta$ -6 amino protein complex 260 mg
- b. "Acerola extract" - vitamin C 120 mg
- c. "Trace mineral" : zinc proteinate 30 mg  
cooper proteinate  
selenium  
magnesium stearat
- d. "Horse tail" 30 mg

Formulasi ini digunakan karena mempunyai komponen-komponen dibawah ini :

- a. **Komponen yang mampu meregenerasi serat kolagen dan elastin pada lapisan dermis kulit**

Dari berbagai studi klinis tentang marine protein yaitu suatu kompleks protein jenis baru dari ekstrak kartilago ikan marine dan disebut "natural marine  $\beta$ -amino protein complex", ternyata mampu meregenerasi serat kolagen dan elastin di lapisan dermis kulit. Marine protein yang baik adalah yang diproses secara liofilisasi (diproses dibawah titik beku) supaya

kandungan polisakarida dan glikoprotein didalamnya lebih stabil dan bioavailibilitasnya (kadar optimal yang sampai pada organ target) menjadi lebih baik. Dalam penelitian yang dilakukan oleh tim ilmuwan yang tergabung dalam Power Source International, sebuah perusahaan yang memproduksi makanan kesehatan di Beverly Hills, California, Amerika Serikat dan meneliti beberapa nutrien yang penting untuk kesehatan kulit, secara klinis terbukti bahwa kadar optimal marine protein yang dapat memperbaiki sekaligus mencegah penuaan adalah 500 mg. Dan ini juga dibuktikan dari penelitian terhadap mereka yang mengkonsumsi 500 mg dibandingkan produk yang kadarnya kurang dari 500 mg, ternyata hasilnya lebih cepat pada mereka yang mengkonsumsi dengan kadar optimal (40).

**b. Komponen antioksidan**

Suatu bahan yang mampu menetralkan dan menghilangkan reaksi oksidasi radikal bebas yang berlebihan dan merusak sel-sel tubuh adalah antioksidan. Baru-baru ini dikenal suatu jenis antioksidan yang diekstrak dari biji anggur, yaitu OPC (Oligomeric Proantho Cyanidins) atau Pycnogenol. OPC ini ditemukan oleh

Profesor Jacques Masqueller dari Universitas Bordeaux Perancis. Dari studi klinis ternyata mempunyai efek antioksidan yang lebih tinggi. Di Eropa dan Amerika OPC digunakan untuk mengatasi beberapa masalah kulit (akne, bercak-bercak pigmentasi dan sebagainya) dan membantu memperbaiki kelemahan dinding pembuluh darah seperti varises dan telangiectasis (40).

### **Vitamin C**

Vitamin C (L-asam askorbat) merupakan bahan reduktor yang sangat kuat dengan rentang fungsi biologik dasar yang luas dan kompleks. Vitamin ini terlibat dalam proses oksidasi-reduksi sel dan melindungi antioksidan lainnya seperti asam lemak esensial dan vitamin E. Banyak bukti yang mengemukakan tentang peranan spesifik asam askorbat pada sintesis kolagen. L-asam askorbat merangsang sintesa prokolagen pada kultur fibroblas kulit tanpa merubah sintesis protein non-kolagen. Asam askorbat penting untuk pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan konektif. Disamping itu juga merupakan ko-faktor esensial untuk enzim prolil hidrosilase dan lisil hidrosilase yaitu enzim dalam polipeptida prokolagen untuk membentuk hidrosiprolin dan

hidroksilisin dari residu lisin pada pembentukan awal molekul kolagen (41,42).

Konsentrasi dalam darah 1-2 mg%, sebagian mengalami biotransformasi dalam tubuh dan sebagian diekskresi bersama urin. Kebutuhan vitamin C sehari-hari untuk orang dewasa adalah 30-60 mg perhari dan banyak dijumpai dalam sayuran dan buah-buahan terutama yang masih segar dan tumbuh (37). Vitamin C bermanfaat untuk (37,43,44) :

- Meningkatkan sistem kekebalan tubuh.
- Menstimulasi proses metabolisme karena sifat reduksinya (mudah dioksidasi dan direduksi kembali).
- Pembentukan semen (zat perekat) dalam tulang, tulang rawan dan dinding kapiler pembuluh darah.
- Memegang peranan pada sintesis kortikosteroid dari kolesterol dalam kelenjar adrenal.
- Berperan pada reaksi alergi.
- Membantu penyembuhan luka.
- Mempercepat absorpsi zat besi.
- Melindungi kulit dari sinar ultra violet yang dapat menginduksi kerusakan kulit, berfungsi sebagai ko-faktor biologik dan antioksidan

yang menetralsir oksigen reaktif.

**c. Komponen mineral**

Unsur lain yang tidak kalah pentingnya untuk memelihara kesehatan kulit adalah mineral (41).

**Seng (Zn)**

Seng adalah sejenis mineral yang diperlukan untuk membantu proses enzimatik sel. Didalam tubuh, seng terdapat sebagai metaloenzim yang diperlukan dalam jalur metabolik (41,42). Seng penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel, reproduksi dan berpengaruh terhadap proses perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Pengaruh seng terhadap proses fisiologis dihubungkan dengan suatu observasi bahwa penurunan aktivitas timidin kinase yang diperlukan untuk pembelahan sel merupakan gangguan metabolisme dini dari defisiensi seng. Kebutuhan seng pada orang dewasa sehat cukup 8-10 mg/hari. Daging, hati, telur, makanan laut (terutama tiram), susu, gandum merupakan sumber seng yang cukup baik (37,44).

### **Tembaga (Cu)**

Tembaga merupakan unsur yang penting dari beberapa protein, fungsi biologik utama dalam metaloenzim yang dibutuhkan untuk metabolisme oksidatif misalnya sitokrom oksidase. Cuprum amino oksidase penting untuk sintesis elastin. Tirosinase merupakan metaloenzim tembaga yang dibutuhkan untuk sintesis melanin. Penangkap radikal bebas superoksida dismutase (SOD) yaitu metaloenzim tembaga-seng yang membersihkan radikal bebas ion superoksida yang toksik. Tembaga juga penting untuk sintesis hemoglobin, pembentukan tulang dan mempertahankan mielin dalam sistem saraf. Kebutuhan tembaga untuk orang dewasa normal adalah 1-3 mg/hari. Makanan yang paling banyak mengandung tembaga adalah daging, telur dan kacang (37,42,44).

### **Selenium (Se)**

Selenium merupakan unsur penting yang berperan dalam metaloenzim juga glutathione peroksidase yang melindungi terhadap bahaya oksidatif, sebagai katalisator pemecahan dari hidrogen peroksidase (37). Selenium dikatakan dapat menghambat aktivasi onkogenesis, melindungi DNA terhadap kerusakan yang diinduksi

bahan karsinogen dan mampu menurunkan frekuensi kanker yang diinduksi oleh bahan kimia (41,45). Bersama dengan vitamin E, selenium dikenal sebagai penangkap radikal bebas dan meningkatkan aktivitas glutathion peroksidase dalam fibroblas. Sumber selenium yang baik adalah makanan laut dan daging (41,44).

#### **Magnesium (Mg)**

Pajanan sinar ultra violet dosis besar dengan adanya magnesium akan mengakibatkan degranulasi sel mas; walaupun ada perbedaan dalam respon terhadap sel mas jaringan konektif (termasuk kulit) dan sel mas mukosa (usus, paru-paru, peritoneum). Magnesium diperlukan untuk proses biosintesis, glikolisis, pembentukan siklus AMP dan pengiriman kode genetik, apabila membentuk kompleks Mg-ATP. Sebagian besar elemen ini terdapat didalam otot dan tulang. Bahan makanan sebagai sumbernya dijumpai dalam biji-bijian (kacang, polong-polongan, beras yang tidak digiling). Defisiensi magnesium dapat menyebabkan gangguan neuromuskuler seperti tremor, hiperekstensi, kejang dan sebagainya (35,41).

### "Horse tail" (*Equisetum arvense*)

Ekstrak herbal ini telah digunakan sejak abad 16 terutama dalam mengobati luka. Disamping itu juga dapat mengurangi pembengkakan di kelopak mata dan asam silik yang terkandung di dalamnya efektif untuk stabilitas jaringan parut. Sekarang banyak digunakan sebagai pelembab yang ditambahkan dalam produk-produk kosmetik karena kadar pelembabnya yang adekuat. Horse tail mengaktivasi enzim-enzim yang merupakan bagian dari biosintesis kolagen dan elastin. Juga dapat memperbaiki ikatan kolagen-elastin-mukopolisakarida pada jaringan konektif, sebagai silikon organik yang terlarut, merangsang metabolisme dan menguatkan jaringan kulit. Horse tail bisa menghasilkan semacam gel pelumas yang berfungsi mengisi ruangan antar sel dan melumasi jaringan ikat pada dermis kulit sehingga dapat dikatakan bahwa "horse tail" bisa untuk rekonstruksi jaringan konektif dan mencegah penuaan kulit (46-50).

## 2. PENELITIAN MENGENAI FORMULASI KOMPLEKS PROTEIN-POLISAKARIDA

Lassus pada tahun 1992 melakukan penelitian dan menemukan suatu formula baru mengandung zat gizi yang terdapat didalam ekstrak kartilago ikan laut dan mengandung bahan yang bermanfaat untuk pembentukan jaringan kolagen serta elastin kulit. Formula tersebut dikenal sebagai "natural marine  $\beta$ -6 amino protein complex", nutrisi tambahan untuk kulit yang dibuat dari kombinasi protein laut dan polisakarida serta mempunyai efek regenerasi pada serat kolagen dan elastin di dermis sehingga meningkatkan elastisitas dan kelembaban kulit. Bahan tersebut bisa masuk kedalam tubuh dan diabsorpsi oleh usus, selanjutnya akan berafinitas dengan jaringan kulit, menembus lapisan dermis. Di dermis akan merangsang aktivitas fibroblas dan mengatur metabolisme di stratum basalis sehingga terjadi penambahan jaringan kolagen dan elastin. Disamping itu juga merangsang pertumbuhan rambut dan kuku (51,52).

Penelitian yang dilakukan oleh Linnavirta dkk, di Institut Virologi Universitas Helsinki, membuktikan bahwa dari kultur sel ditemukan efek stimulasi yang berarti pada keratinosit dan fibroblas

(51,52). Beberapa uji klinis yang dilakukan oleh Eskelinen dan Santalahti (Departemen Dermatologi Universitas Helsinki, Finlandia) juga oleh Puuste dan Lassus sendiri, membuktikan bahwa wanita yang mendapat tablet mengandung kompleks protein-polisakarida 500 mg/hari dibandingkan dengan plasebo, dalam waktu 45-90 hari menunjukkan hasil yang bermakna. Pada kelompok yang mendapat bahan tersebut terjadi peningkatan ketebalan epidermis dari 0,11 mm menjadi 0,29 mm, dermis meningkat dari 0,74 mm menjadi 1,39 mm, indeks elastisitas kulit meningkat dari 44% menjadi 73%, indeks eritem menurun dari 0,301 menjadi 0,205 kerutan dan kekeringan kulit berkurang serta terjadi perbaikan kerapuhan kuku dan rambut. Sedangkan pada kelompok yang diberi plasebo tidak terjadi perubahan dan dilaporkan tidak terjadi efek yang merugikan terhadap pengobatan tersebut. Penelitian uji banding tersamar ganda ini memberikan efek perbaikan yang bermakna pada wanita berusia 40-60 tahun dengan tipe kulit II-III dan mengalami solar elastosis sedang sampai berat (51-55).

Tim riset yang tergabung dalam Power Source International Amerika Serikat meneliti 56 wanita berusia 22-54 tahun dengan problem kulit yang

berbeda-beda. Sampel dibagi atas 3 kelompok dimana 17 orang menerima 2 x 500 mg/hari, 19 orang menerima 500 mg/hari dan 20 orang menerima 2 tablet plasebo/hari. Penelitian dilakukan selama 30 hari kemudian dilanjutkan sampai 60 hari. Baik peserta penelitian maupun penilai tidak mengetahui spesifikasi tablet yang dikonsumsi oleh setiap kelompok. Hasilnya, pada kelompok yang mendapat 2 x 500 mg/hari menunjukkan peningkatan kelembaban kulit dari 16% menjadi 34% dan elastisitas kulit meningkat dari 11% - 27%. Pada kelompok yang diberi 500 mg/hari menunjukkan peningkatan kelembaban kulit dari 9% menjadi 27% dan elastisitas kulit meningkat dari 7 - 19%. Sedangkan pada kelompok plasebo tidak menunjukkan perubahan yang bermakna (40).

Penelitian tentang formulasi kompleks protein-polisakarida juga dilakukan di Departemen Dermatologi dan Venereologi Rotterdam, Belanda terhadap 5 wanita dan 1 pria berusia 26-53 tahun dengan tipe kulit II-III dan mengalami paparan sinar matahari Eropa maksimum 20 tahun serta kerusakan kulit akibat sinar matahari derajat sedang. Tiap-tiap sampel diberi tablet 500 mg/hari yang diminum selama 90 hari. Hasilnya ternyata terjadi peningkatan ketebalan epidermis sebesar

8,3%; dermis 83,3% dan elastisitas kulit 10% (56).

Penelitian yang sama juga dilakukan di Italia, Austria dan Selandia Baru pada wanita dengan kerusakan kulit akibat sinar matahari kronis dengan hasil perubahan ketebalan dan elastisitas kulit yang bermakna pada mereka yang diberi formulasi protein-polisakarida ini (57).

Stronks dan Passchier dari Departemen Psikologi Medik dan Psikoterapi, Universitas Erasmus Rotterdam, Belanda pada tahun 1995 meneliti tentang dampak psikologis pemberian formulasi ini terhadap 45 wanita dengan kondisi kulit normal sesuai usianya. Sampel yang dipilih berusia 40-67 tahun dengan kondisi kesehatan dan mental baik, tipe kulit II-III. Variabel yang diukur adalah kecemasan dan kemampuan sosial, kepercayaan diri, kepuasan terhadap beberapa bagian tertentu dari tubuhnya dan problem psikologis dan sosial yang berkaitan dengan kulitnya. Dari hasil penelitian ternyata tidak ditemukan pengaruh psikologis yang bermakna terhadap variabel-variabel tersebut (58).

#### **E. METODE PENGUKURAN KULIT**

Metode pengukuran untuk menilai kulit bisa dilakukan dengan metode invasif atau metode non-invasif.

Namun yang lebih sering digunakan adalah metode non-invasif, walaupun biayanya relatif lebih mahal (59).

Metode non - invasif ini meliputi :

- Mengukur ketebalan kulit menggunakan "ultrasound scanner" 20 MHz.
- Menentukan skor keadaan fisik memakai parameter klinis.
- Menilai gambaran permukaan kulit menggunakan replika yang diambil dari sudut mata luar.
- Mengukur kecepatan aliran darah kulit dengan laser Dopler.
- Mengukur daya mekanik dan fungsi dermis dengan satu rangsangan (statik) atau beberapa kali rangsangan identik yang diulang dengan cepat (dinamik).

#### **1. Tehnik perunutan kulit dengan ultrasonografi frekuensi tinggi**

Visualisasi non-invasif kulit dapat menggunakan tehnik perunutan dengan "ultrasound B-Mode 20 MHz" yang dapat menilai ketebalan kulit secara "cross section". Tehnik perunutan detil kulit ini biasanya untuk menilai tumor kulit termasuk melanoma maligna. Pada melanoma maligna cara ini penting untuk menentukan prognosis penyakit berdasarkan ketebalan lesi. Dapat

dikatakan bahwa tehnik ini lebih akurat dari pada biopsi plong, oleh karena pada biopsi mungkin bisa terjadi kesalahan pengambilan lokasi lesi yang paling tebal (61,62).

Di Pusat Kanker Anderson Houston, cara seperti ini masih dilanjutkan dengan penilaian non-invasif melanoma maligna. Ultrasonografi frekuensi tinggi ini juga bisa digunakan untuk menilai inflamasi, psoriasis, keratosis aktinik dan skleroderma. Namun sering digunakan sebagai tehnik yang akurat untuk menilai ketebalan kulit pada berbagai kelainan kulit. Disamping itu juga bisa membantu memonitor respon terapi atau perbaikan lesi setelah pemberian obat-obatan (61).

Dari penelitian yang dilakukan di Departemen Dermatologi Kopenhagen Denmark menunjukkan bahwa metode ultrasonik lebih akurat untuk mengukur ketebalan dermis. Penelitian ini menggunakan tehnik perunutan transversal dengan "Ultrasound B-mode 20 MHz, DermaScan, Cortex Technology, Hadsund, Denmark". Metode tersebut untuk mengukur ketebalan kulit in vivo menggunakan tehnik ultrasonografi berfrekuensi tinggi. Struktur kulit yang dapat dilihat adalah epidermis,

dermis, jaringan subkutan hipoekogenik, fascia (hiper-ekogenik), lapisan otot dari toraks (non-ekogenik) dan iga (ekogenik) (63).

Penelitian tentang penuaan kulit akibat sinar matahari ("photoaging") yang dilakukan di beberapa negara Eropa, selain menggunakan parameter klinik untuk menilai derajat penuaan kulit juga menggunakan teknik ultrasonik. Ketebalan kulit diukur dari 2 cm sebelah lateral mata kiri menggunakan DermaScan A (Cortex Ltd, Denmark) dan indeks elastisitas kulit dari pipi kiri menggunakan instrumen Dermaflex (Cortex Ltd, Denmark) (52-56). Pengukuran ketebalan kulit (epidermis dan dermis) pada penelitian kami menggunakan teknik perunutan dengan instrumen DermaScan C Ver 3 Cortex Technology, Denmark (53-56).

## **2. Pengukuran sebum kulit**

Ada beberapa metode pengukuran untuk menilai kuantitas sebum kulit yaitu (64) :

- Metode gravimetrik, menggunakan kaca putih susu yang berubah menjadi transparan setelah kontak dengan sebum, tapi pengukuran ini tergantung keahlian pemeriksa dan suhu ruangan.

- Metode "cigarette paper" dan metode osmium - VIII oksida, menggunakan gelas kasar.
- Metode fotometrik, pada prinsipnya mengukur noda minyak menggunakan fotometer.

Alat pengukuran sebum kulit yang banyak digunakan untuk penelitian adalah Sebumeter. Alat ini secara langsung akan mengukur sekresi sebum kulit (61). Sebumeter SM 810 (Courage & Khazaka Electronic Co, Cologne, Germany) terdiri dari sebuah kaset yang berisi gulungan plastik film dan kotak kecil dengan fotometer didalamnya. Pada saat film tersebut diaplikasikan ke kulit maka sebum akan diabsorpsi selama 30 menit sehingga berubah transparan. Perubahan film menjadi transparan kemudian diukur oleh fotometer yang terdapat didalam kotak Sebumeter, diukur secara otomatis dan cepat sehingga keluar hasil konsentrasi sebum dalam satuan mikrogram per sentimeter persegi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). Seluruh prosedur ini membutuhkan waktu tidak lebih dari 1 menit. Pengukuran dilakukan pada 3 titik di dahi :

- Satu titik di tengah dahi,  $\pm$  1 cm diatas pangkal hidung.

- Dua titik di sebelah lateral kanan dan kiri dari titik pertama.

Kadar sebum diukur dari hasil rerata pengukuran ketiga titik tersebut (65).

**Keuntungan dari Sebumeter SM 810 (64) :**

- a. Hanya perlu waktu pendek ( $\pm 30$  detik) untuk mencegah efek oklusi yang mempengaruhi pengukuran.
- b. Untuk mendapatkan hasil pengukuran yang tepat cukup dengan tekanan ringan dan konstan dari "sensor head" alat tersebut ke kulit.
- c. Hanya khusus untuk mengukur sebum saja, bukan kelembaban.
- d. "Cassette" pengukuran mudah digunakan, higienis dan ada petunjuk bila plastik film didalamnya sudah habis.
- e. Dapat dihubungkan dengan perangkat lunak ("soft ware") Window dan seluruh data dapat disimpan, dicetak serta dianalisis ("Microsoft Excel").

**3. Pengukuran kelembaban kulit**

Ada beberapa cara pengukuran kelembaban kulit yaitu :

- Spektografi infrared, dermis akan mengabsorpsi gelombang infrared dan ukuran kelembabannya tergantung pada kandungan air didalam kulit.
- Frekuensi resonansi, prinsip pengukurannya dengan sistem transmisi gelombang dan sangat tergantung pada elastisitas kulit.
- "Nuclear Magnetic Resonance (NMR)" metode ini menggambarkan tentang densitas proton dan volume konsentrasi sehingga secara tidak langsung akan menunjukkan kelembaban kulit (prinsipnya hampir sama dengan "Magnetic Resonance Imaging = MRI").
- Metode kapasitatif, pengukuran berdasarkan perbedaan dielektrik konstan dari air serta substansi-substansi lainnya (64).

Alat pengukuran kelembaban kulit yang banyak digunakan untuk penelitian adalah "Corneometer". Metode yang digunakan adalah metode kapasitatif, dimana stratum korneum yang kering dianggap sebagai media dielektrik sehingga terjadi perubahan dielektrik pada kapasitor yang sesuai dengan kelembaban kulit. Pengukuran dengan alat ini sangat obyektif dan tidak ada efek polarisasi (66).

**Keuntungan dari "Corneometer" (64) :**

- a. Pengukuran kapasitatif ini tidak menggunakan substansi kimia tertentu yang diaplikasikan ke kulit.
- b. Kedalaman penetrasi dari hamburan elektrik sangat kecil, sehingga yang terukur hanya kelembaban dari permukaan kulit.
- c. Hanya butuh waktu singkat ( $\pm 1$  detik tiap kali pengukuran), hal ini mencegah efek oklusi yang dapat mempengaruhi hasil.
- d. Untuk mendapatkan hasil pengukuran yang tepat cukup hanya dengan tekanan ringan dan konstan dari "probe head" ke kulit.

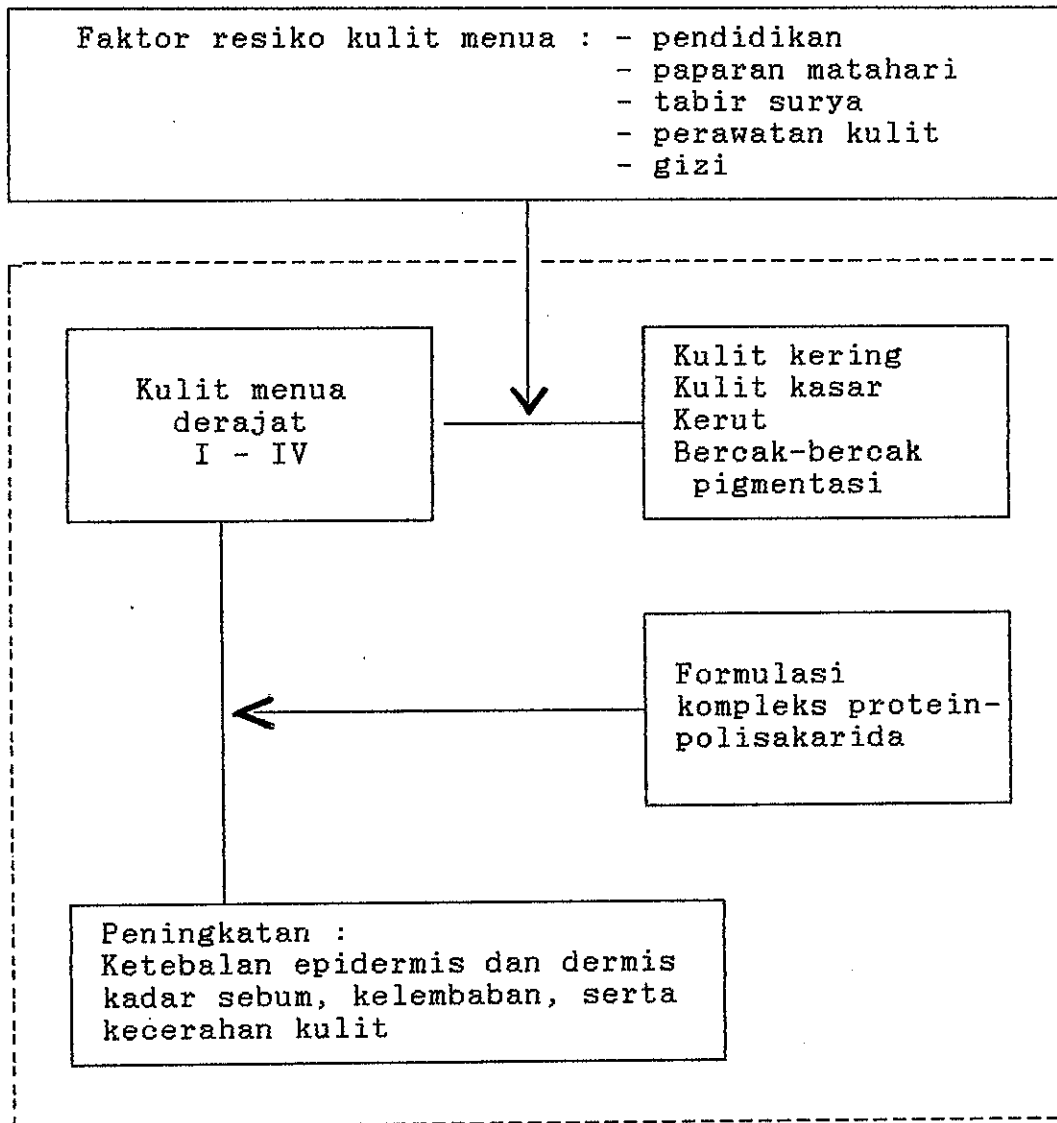
### BAB III

### H I P O T E S I S

Pemberian formulasi kompleks protein - polisakarida yang dibuat dari ekstrak kartilago ikan laut dengan dosis 2 x 500 mg per hari secara oral selama 90 hari (3 bulan) dapat memberikan efek perbaikan pada kulit menua.

## BAB IV

### KERANGKA DASAR PENELITIAN



**BAB V**  
**METODOLOGI**

**A. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN**

Penelitian dilakukan di Sub Bagian Kosmetik Medik Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, mulai bulan April 1998 - Agustus 1998.

**B. RANCANGAN PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan metode uji klinis acak tersamar ganda ("double blind randomized clinical trial").

**C. OBYEK PENELITIAN**

**1. Kriteria inklusi**

- a. Penderita baru yang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin.
- b. Wanita berusia 40-60 tahun yang memenuhi kriteria diagnosis kulit menua berdasarkan pemeriksaan klinis : kulit wajah kering, kasar, berkerut dengan atau tanpa bercak-bercak pigmentasi.
- c. Tidak sedang hamil, menyusui atau menggunakan pil KB.

- d. Belum atau tidak sedang mendapat pengobatan dengan vitamin atau antioksidan baik sistemik atau topikal.
- e. Tidak sedang menderita penyakit kulit lainnya yang memerlukan pengobatan topikal bersamaan, terutama di wajah.
- f. Kesehatan umum baik yang dibuktikan dari pemeriksaan fisik, darah rutin dan kimia klinik darah (faal hati dan ginjal).
- g. Bersedia mengikuti cara pengobatan yang akan dilakukan dan sanggup mengikuti jadwal penelitian sampai selesai sesuai dengan ketentuan penelitian. Kesediaan ini diperkuat dengan mengisi dan menandatangani surat pernyataan tentang kesediaan mengikuti penelitian ("informed consent").

## 2. Kriteria eksklusi

- a. Terdapat tanda-tanda keganasan atau peradangan pada wajah.
- b. Menggunakan obat topikal jenis apapun dalam waktu 2 minggu sebelum uji klinis dimulai.
- c. Alergi makanan yang berasal dari laut.
- d. Sedang dalam pengobatan, kelainan kulit lain seperti dermabrasi, bedah plastik, pengelupasan kimia, injeksi kortikosteroid intradermal yang

- dapat mempengaruhi respon pengobatan.
- e. Sedang mengikuti uji klinis lainnya yang juga menggunakan obat dalam kurun waktu 30 hari sebelum uji klinis dimulai.
  - f. Hamil, menyusui, gangguan / penyakit hati dan ginjal atau penyakit berat lainnya.
  - g. Tidak memenuhi aturan penelitian.

#### **D. KETENTUAN DIAGNOSIS**

Diagnosis kulit menua ditegakkan berdasarkan riwayat penderita dan pemeriksaan klinis.

##### **1. Anamnesis :**

- a. Jenis kelamin, umur, peendidikan, pekerjaan.
- b. Kegiatan rutin sehari-hari dan hobi.
- c. Keluhan utama.
- d. Awitan timbulnya tanda-tanda kulit menua.
- e. Kemungkinan penyebab timbulnya kulit menua.
- f. Jenis kendaraan yang digunakan sehari-hari.
- g. Kebiasaan memakai kosmetik wajah.
- h. Kebiasaan memakai tabir surya.
- i. Kebiasaan merokok / minum minuman keras.
- j. Pola makan.
- k. Riwayat minum obat-obatan / jamu / vitamin
- l. Riwayat alergi makanan laut.
- m. Riwayat menggunakan kontrasepsi hormonal.

- n. Riwayat penyakit yang sedang / pernah diserita.
- o. Riwayat melakukan pengobatan terhadap kulit menua sebelumnya (pengelupasan kimia, bedah plastik, laser dan sebagainya).
- p. Ada / tidaknya stres psikis.

## 2. Pemeriksaan klinis

Tanda-tanda kulit menua pada wajah berupa kulit kering, kasar, keriput, bercak-bercak hiperpigmentasi dan tumor jinak kulit.

## E. VARIABEL PENELITIAN

### I. Macam variabel :

1. Umur.
2. Pendidikan.
3. Pekerjaan.
4. Keluhan utama.
5. Awitan timbulnya kerutan, kekeringan, kekasaran, hiperpigmentasi kulit.
6. Riwayat pengobatan.
7. Kebiasaan terpapar sinar matahari.
8. Kemungkinan penyebab timbulnya kulit menua.
9. Riwayat alergi makanan laut.
10. Kebiasaan memakai tabir surya.
11. Kebiasaan memakai kosmetik wajah.
12. Riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal.

13. Riwayat penyakit yang pernah diderita.

**II. Cara mendapatkan variabel :**

1. Anamnesis.
2. Pemeriksaan fisik.
3. Pemeriksaan alat.

**F. BATASAN OPERASIONAL**

1. Jenis kelamin : wanita.
2. Umur : 40-60 tahun.
3. Pendidikan :
  - Tidak sekolah / tidak pernah mendapat pendidikan formal.
  - SD, SLTP, SMU, Akademi, Perguruan Tinggi, pendidikan formal terakhir yang diperoleh.
4. Pekerjaan :
  - Riwayat terpajan sinar matahari
  - Jarak tempat pekerjaan dengan rumah
  - Alat transportasi yang digunakan
5. Keluhan utama :
  - Keriput : lipatan / kerut halus pada wajah
  - Kelainan pigmentasi : warna kulit lebih gelap dari sekitarnya
  - Kasar bersisik : kulit teraba tidak halus dan terkelupas

6. Riwayat pengobatan :
  - Oleh dokter, salon, diri sendiri
  - Pernah melakukan pengelupasan kulit
  - Pernah dilakukan bedah estetika
7. Kebiasaan terpajan sinar matahari :
  - Terpapar : kegiatan diluar rumah sehingga terkena sinar matahari
  - Tidak terpapar : kegiatan didalam rumah sehingga tidak terkena sinar matahari
  - Jenis kendaraan yang digunakan :
    - \* terbuka : roda 2
    - \* tertutup : roda 4
8. Kemungkinan penyebab kulit menua :
  - Usia
  - Sinar matahari
  - Obat-obatan / jamu yang diminum
  - Kebiasaan merokok / minum minuman keras
  - Pemakaian kontrasepsi hormonal
  - Pola makan : KH / lemak
  - Penyakit sistemik
9. Riwayat alergi makanan laut
10. Kebiasaan memakai tabir surya :
  - Mengoleskan tabir surya sebelum memakai bedak

11. Kebiasaan memakai kosmetika wajah :
  - Menggunakan pembersih, pelembab, alas bedak atau penipis kulit secara teratur
12. Riwayat menggunakan kontrasepsi hormonal :
  - Pernah menjadi akseptor KB pil, suntik atau susuk KB
13. Riwayat penyakit sistemik yang pernah / sedang diderita dan diduga mempercepat proses menua.
14. Tipe kulit menurut Fitzpatrick :
  - Tipe IV : kulit coklat muda, jarang terbakar, mudah menjadi kecoklatan.
  - Tipe V : kulit coklat gelap, sangat jarang terbakar, mudah menjadi coklat gelap.
15. Jenis kulit :
  - Kering, berminyak, normal.
16. Derajat keriput secara klinis :
  - Nilai 0 : Tidak ada keriput
  - 1 : Keriput ada bila wajah bergerak
  - 2 : Keriput ada bila wajah diam
  - 3 : Seluruh wajah berkeriput
17. Derajat kekeringan kulit :
  - Nilai 0 : Tidak tampak kering
  - 1 : Berskuama, mengelupas halus

2 : Berskuama nyata, tepi skuama datar /  
terangkat

3 : Berskuama tebal, berfisura

18. Derajat kekasaran kulit :

Nilai 0 : Kulit licin

1 : Tidak tampak kasar, teraba kasar

2 : Tampak kasar, permukaan tidak rata

3 : Terdapat bercak-bercak ketuaan (kerato-  
sis seboroik, keratosis solaris)

19. Derajat hiperpigmentasi :

Nilai 0 : Tidak ada bercak hiperpigmentasi

1 : Sedikit, terlokalisir, warna coklat  
muda

2 : Agak banyak, tersebar, warna coklat tua

3 : Banyak, tersebar, warna coklat-  
kehitaman

20. Elastisitas kulit tidak diperiksa karena tidak  
ada sarana / alat pemeriksaan standart untuk  
menilai indeks elastisitas (bisa diusulkan untuk  
penelitian selanjutnya).

21. Diagnosis kulit menua secara klinis meliputi  
penilaian derajat hiperpigmentasi, keriput,  
kekeringan dan kekasaran tekstur kulit.

- Nilai 0 - 1 : Derajat I

- Nilai 2 - 3 : Derajat II

- Nilai 4 - 5 : Derajat III
- Nilai 6 - 9 : Derajat IV
- Nilai 10 - 12 : Derajat V

22. Evaluasi penampilan kulit secara keseluruhan setelah pengobatan :

Nilai 0 : Tidak ada perubahan

1 : Kulit lebih lembab

2 : Kulit halus dan lembab

3 : Kulit halus, lembab, cerah

23. Kriteria perbaikan klinis :

Sangat baik : 80 - 100%

Baik : 60 - 79%

Sedang : 40 - 59%

Kurang : 20 - 39%

Buruk : < 20% / tidak ada perbaikan

24. Penilaian laboratoris :

Darah : Hb

Fungsi hati (SGOT, SGPT)

Fungsi ginjal (ureum, kreatinin)

25. Penilaian efek samping :

Efek samping dinilai secara klinis dengan kriteria :

- Ringan : keluhan dan gejala klinis ringan (pruritus, urtikaria, eritem, mual, muntah, pusing, diare yang hilang

sendiri tanpa pengobatan), tidak menghentikan penelitian.

- Sedang : keluhan yang lebih nyata dan mengganggu serta memerlukan pengobatan tanpa menghentikan penelitian (akne, dermatitis alergika alimentosa, sakit perut dan sakit kepala hebat).

- Berat : gejala dan keluhan yang sangat mengganggu sehingga penelitian perlu dihentikan dan diberikan pengobatan (edema angioneuritik, syok).

#### **G. ALAT PENELITIAN**

Alat yang digunakan untuk menunjang penelitian ini meliputi :

1. Status penderita
2. Surat pernyataan kesediaan mengikuti penelitian
3. Kamera dan film
4. Lotion pelembab pagi hari
5. Tablet mengandung kompleks protein-polisakarida dan plasebo
6. Timbangan berat badan
7. Tensimeter
8. Alat tulis
9. DermaScan C Ver 3 Cortex Teknologi Denmark

10. Sebumeter SM 810 PC
11. Corneometer (Skin Diagnostic SD 27)
12. Video loupe Model VL - 7A

#### H. BESAR DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL

Berdasarkan formula yang dipakai untuk membandingkan 2 mean dari grup yang independent :

$$n = 2 \frac{ \{ ( Z_{1-\alpha/2} - Z_{1-\beta/2} ) SD \}^2 }{ ( U1 - U2 )^2 }$$

Nilai  $\alpha$  (significance level) = 0,05

Nilai  $\beta$  (20% Power) = 80%

Perkiraan standart deviasi = 0,5

Besar perbedaan 2 mean yang dapat terdeteksi = 0,27

$$n = 2 \left[ \frac{ ( 1,96 + 0,84 ) 0,5 }{ 0,27 } \right] = 52,8$$

Perkiraan DO 10% = 52,8 : 0,9 = 58,67 ----> 60 sampel

dibagi menjadi : - kelompok terapi : 30 sampel

- kelompok kontrol : 30 sampel

## I. CARA PENELITIAN

1. Seleksi kasus kulit menua di Sub Bagian Kosmetik Medik Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria penelitian.
2. Menerangkan tentang tujuan, prosedur dan hasil penelitian serta efek samping yang mungkin terjadi, larangan dan cara perawatan kulit selama penelitian.
3. Menjelaskan bahwa selama penelitian tidak boleh menggunakan obat-obatan untuk kulit menua baik topikal maupun oral atau tindakan untuk mengurangi keriput dengan cara lain misalnya peeling.
4. Penderita diminta untuk mengisi surat persetujuan ("informed consent").
5. Mengisi status penderita.
6. Membuat foto dokumentasi sebelum penelitian.
7. Melaksanakan pemeriksaan laboratorium darah (Hb, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin) sebelum penelitian.
8. Melakukan pemeriksaan penderita dengan menggunakan alat :
  - a. DermaScan C Ver 3 Cortex Technology Denmark
  - b. Sebumeter SM 810 PC
  - c. Korneometer SD 27
  - d. Video loupe Model VL - 86 A

9. Semua penderita diberi nomor urut 1 sampai 60 dan diberi obat sesuai dengan nomor urut masing-masing :
- 30 orang diberi tablet berisi kompleks protein-polisakarida 2 x 500 mg perhari.
  - 30 orang diberi tablet plasebo.
  - Lotion pelembab yang dioleskan di wajah setiap pagi hari.
10. Selama pengobatan penderita disarankan menghindari pajanan sinar matahari, langsung menggunakan pelindung sinar matahari secara fisik misalnya : payung, topi.
11. Pada kunjungan ke 2 (minggu ke 4) dilakukan :
- Pengamatan perubahan klinis dan efek samping yang terjadi.
  - Memberikan jatah obat dan pelembab wajah.
12. Pada kunjungan ke 3 (minggu ke 8) dilakukan :
- Pengamatan perubahan klinis dan efek samping yang terjadi.
  - Pemeriksaan menggunakan Sebumeter SM 810 dan Corneometer SD 27.
  - Memberikan jatah obat dan pelembab wajah.
13. Pada kunjungan ke 4 (minggu ke 12) dilakukan :
- Pengamatan perubahan klinis dan efek samping yang terjadi.

- Pemeriksaan menggunakan DermaScan V3, Sebumeter SM 810, Corneometer SD 27 dan video loupe Model VL - 86A.
- Membuat foto dokumentasi paska pengobatan.
- Pemeriksaan laboratorium darah.

#### **J. TERMINASI PENELITIAN**

Beberapa terminasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Putus uji :

- a. Terjadi efek samping yang berat setelah minum obat.
- b. Penderita tidak menghendaki penelitian diteruskan.
- c. Tidak dapat mengikuti jadwal kontrol yang telah ditetapkan.

2. Penelitian selesai :

Penelitian dikatakan telah selesai bila pemberian obat telah selesai pada waktunya sesuai jadwal yang diberikan.

#### **K. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA**

Data yang tercatat pada status penderita diberi kode kemudian ditabulasi menggunakan personel computer dengan perangkat lunak "soft ware" dan "survey".

Analisis dilakukan dengan menggunakan "personel computer" dan perangkat lunak yang dipakai dalam analisis adalah SPSS / PC + versi 5. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel-tabel frekuensi dan tabel silang.

Untuk pengambilan kesimpulan statistik dilakukan uji kemaknaan memakai :

1. Uji Student't Test untuk menilai 2 hubungan variabel kontinyu. Pada penelitian ini untuk menguji perbedaan pemeriksaan DermaScan, Corneometer, Sebumeter antara kelompok terapi dan kelompok plasebo.
2. Uji Kai Kuadrat (Chi Square Test) untuk menguji perbedaan perbaikan klinis dan keluhan subyektif penderita antara kelompok terapi dan kelompok plasebo.

Pengambilan kesimpulan statistik menggunakan batas kemaknaan  $p = 0,05$

- \* Sangat bermakna bila  $p \leq 0,01$
- \* Bermakna bila  $p \leq 0,05$
- \* Tidak bermakna bila  $p \geq 0,05$

## BAB VI

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penderita kulit menua yang memenuhi kriteria penelitian berjumlah 60 orang (n = 60).

#### A. KARAKTERISTIK PENDERITA

Tabel 1.  
Distribusi penderita menurut umur

Umur (tahun)	Kelompok	Frekuensi	%
40 - 44	Terapi	16	26,6
	Kontrol	20	33,3
45 - 49	Terapi	8	13,3
	Kontrol	9	15,0
> 50	Terapi	6	10,0
	Kontrol	1	1,6
JUMLAH	Terapi	30	50,0
	Kontrol	30	50,0

Umur penderita yang ikut dalam penelitian ini berkisar antara 40-56 tahun. Kulit menua yang paling banyak diderita dari kedua kelompok studi yaitu pada umur 40-44 tahun (kelompok terapi 26,6% dan kelompok kontrol 33,3%) dan paling sedikit pada kelompok umur > 50 tahun (kelompok terapi 10%, kelompok kontrol 1,6%). Tidak ada perbedaan yang bermakna pada distri-

busi umur kedua kelompok studi ( $\chi^2 = 5,1$  ;  $p$  value =  $0,27$ ).

Menurut kepustakaan, proses penuaan kulit dimulai sejak usia 30 tahun dan semakin bertambah dengan berjalannya waktu (59).

**Tabel 2. Distribusi penderita menurut pendidikan**

Pendidikan	Kelompok	Frekuensi	%
SLTP	Terapi	2	3,3
	Kontrol	4	6,6
SMU	Terapi	15	25,0
	Kontrol	18	30,0
AKADEMI	Terapi	4	6,6
	Kontrol	4	6,6
PERGURUAN TINGGI	Terapi	9	15,0
	Kontrol	4	6,6
JUMLAH	Terapi	30	50,0
	Kontrol	30	50,0

Pendidikan penderita terbanyak dari kedua kelompok studi adalah lulusan SMU (kelompok terapi 25% dan kelompok kontrol 30,0%) dan paling sedikit adalah pendidikan SLTP (kelompok terapi 3,3% dan kelompok kontrol 6,6%). Tidak ada perbedaan yang bermakna pada distribusi pendidikan kedua kelompok studi ( $\chi^2 = 2,8$  ;  $p$  value =  $0,41$ )

B. PENGAMATAN KLINIS SEBELUM, SELAMA DAN SETELAH PENGOBATAN

Tabel 3. Pemeriksaan klinis menurut derajat penuaan kulit pada kunjungan ke 1, 3 dan 4

KUNJUNGAN KE	KELOMPOK	PARAMETER KLINIS DERAJAT PENUAAN KULIT																			
		KERUT			PIGMENTASI			KULIT KERING			KULIT KASAR										
		1	2	3	4	P	1	2	3	4	P	1	2	3	4	P					
1	TERAPI	0	11	18	1	0,57	7	14	6	3	0,43	6	17	6	1	0,79	8	18	3	1	0,75
	KONTROL	0	15	14	1		11	11	3	5		6	18	6	0		10	14	4	2	
3	TERAPI	0	11	18	1	0,57	8	12	8	2	0,16	19	11	0	0	0,003	22	7	1	0	0,003
	KONTROL	0	15	14	1		11	11	3	5		7	17	6	0		10	15	3	2	
4	TERAPI	0	12	17	1	0,69	9	12	8	2	0,16	24	6	0	0	0,002	24	5	1	0	0,003
	KONTROL	0	15	14	1		11	11	3	5		7	17	6	0		10	15	3	2	

Pada kunjungan ke 1, tidak ada perbedaan yang bermakna pada pemeriksaan klinis kerut, pigmentasi, kulit kering dan kasar diantara kedua kelompok studi ( $p > 0,05$ ).

Pada kunjungan ke 3 dan ke 4, tidak ada perbedaan yang bermakna pada pemeriksaan klinis kerut dan pigmentasi diantara kedua kelompok studi ( $p > 0,05$ ) tetapi terdapat perbedaan yang sangat bermakna pada kulit kering dan kasar ( $p < 0,01$ ).

Jadi setelah 2-3 bulan pengobatan, pada kelompok terapi tidak terjadi perubahan untuk kerut dan pigmentasi tetapi terjadi perubahan yang sangat bermakna untuk kekeringan dan kekasaran kulit. Sedangkan pada kelompok kontrol tidak terjadi perubahan yang bermakna baik pada kerut, pigmentasi, kulit kering maupun kasar.

Tabel 4. Distribusi derajat kulit menua secara klinis pada kunjungan ke 1, 3 dan 4

WAKTU PENELITIAN KELOMPOK	DERAJAT KULIT MENUA					JUMLAH	CH-SQ	P
	I	II	III	IV	V			
	FREKUENSI	FREKUENSI	FREKUENSI	FREKUENSI	FREKUENSI			
KUNJUNGAN 1 :								
A. KELOMPOK TERAPI	0	2	10	11	7	30	0,1	0,8
B. KELOMPOK KONTROL	0	4	10	11	5	30		
KUNJUNGAN 3 :								
A. KELOMPOK TERAPI	1	15	10	4	0	30	11,1	0,03
B. KELOMPOK KONTROL	2	5	11	7	5	30		
KUNJUNGAN 4 :								
A. KELOMPOK TERAPI	4	16	9	1	0	30	24,1	0,0001
B. KELOMPOK KONTROL	1	3	10	11	5	30		

Pada kunjungan 1, tak ada perbedaan yang bermakna pada derajat kulit menua diantara kedua kelompok studi ( $p$  value  $> 0,05$ ).

Pada kunjungan 3, tampak perbedaan yang bermakna pada derajat kulit menua diantara kedua kelompok studi ( $p$  value  $< 0,05$ ).

Pada kunjungan 4, tampak perbedaan yang sangat bermakna pada derajat kulit menua diantara kedua kelompok studi ( $p$  value  $< 0,01$ ).

**Tabel 5.**  
**Perbedaan rerata umur pada kedua kelompok studi**

Kelompok	Rerata umur	SD	SE dari rerata	Jumlah kasus
Terapi	46,10 th	4,54 th	0,83 th	30
Kontrol	43,10 th	3,08 th	0,56 th	30

Rerata umur pada kelompok terapi lebih tua dari pada kelompok kontrol. Rerata umur pada kelompok terapi : 46,10 tahun sedangkan kelompok kontrol : 43,10 tahun.

Beda rerata umur pada kedua kelompok studi adalah 3,00 tahun. Dengan Student's  $t$  test rerata umur pada kedua kelompok studi ini berbeda bermakna ( $p = 0,004$ ).

Tabel 6. Perbedaan rerata berat badan pada kedua kelompok studi sebelum, selama dan sesudah penelitian

WAKTU PENELITIAN	KELOMPOK	RERATA BERAT BADAN	S0	SE	BEDA RERATA	P
KUNJUNGAN KE 1	TERAPI	55,17 KG	7,01 KG	1,28 KG	2,37 KG	0,17
	KONTROL	52,80 KG	6,01 KG	1,10 KG		
KUNJUNGAN KE 3	TERAPI	55,73 KG	7,01 KG	1,29 KG	2,90 KG	0,09
	KONTROL	52,83 KG	6,01 KG	1,11 KG		
KUNJUNGAN KE 4	TERAPI	56,87 KG	7,12 KG	1,30 KG	3,80 KG	0,03
	KONTROL	53,07 KG	6,39 KG	1,17 KG		

Beda rerata berat badan kedua kelompok studi sebelum pengobatan adalah 2,37 kg dengan Student's t test perbedaan ini tak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Beda rerata berat badan kedua kelompok studi pada kunjungan 3 : 2,90 kg dengan Student's t test perbedaan ini tak bermakna ( $p > 0,05$ ). Beda rerata berat badan kedua kelompok studi pada kunjungan 4 : 3,80 kg dengan Student's t test perbedaan ini bermakna ( $p < 0,05$ ).

Meskipun demikian pertambahan rerata berat badan dari kelompok terapi dalam waktu 90 hari penelitian adalah 1,43 kg. Perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok studi sesudah penelitian disebabkan perbedaan berat badan kedua kelompok studi tersebut pada awal penelitian sudah cukup besar (kelompok terapi : 55,17 kg sedangkan kelompok kontrol : 52,80 kg).

C. HASIL PEMERIKSAAN KULIT SEBELUM, SELAMA DAN SESUDAH PENELITIAN

Tabel 7.  
Perbedaan rerata pemeriksaan ketebalan epidermis dan dermis (mm) menggunakan DermaScan pada ke 2 kelompok studi sebelum dan setelah pengobatan

Waktu	Kelompok	Rerata (mm)	SD	SE	p
Sebelum pengobatan	Terapi	1,523	0,138	0,025	0,69
	Kontrol	1,539	0,188	0,034	
Setelah pengobatan	Terapi	1,843	0,147	0,026	0,0
	Kontrol	1,580	0,170	0,031	

Sebelum pengobatan, hasil rerata pemeriksaan ketebalan epidermis dan dermis menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara ke 2 kelompok studi, dengan Student't test  $p > 0,05$ . Rerata pemeriksaan setelah pengobatan antara ke 2 kelompok studi terdapat perbedaan yang sangat bermakna, dengan Student't test  $p < 0,01$ .

Peningkatan rerata ketebalan epidermis dan dermis sebelum dan setelah pengobatan pada kelompok terapi adalah 0,32 mm. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya terjadi peningkatan 0,051 mm.

Beda rerata ketebalan epidermis dan dermis sebelum dan setelah pengobatan pada kelompok terapi adalah  $(1,843 - 1,523) \text{ mm} : 1,523 \text{ mm} \times 100\% = 21\%$ . Pada

kelompok kontrol (1,580-1,539) mm : 1,539 mm x 100% = 2,66%.

**Tabel 8.**  
Perbedaan rerata pemeriksaan kadar sebum ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) menggunakan Sebumeter di dahi dan pipi sebelum, selama dan sesudah penelitian

Lokasi	Waktu penelitian	Kelompok	Rerata ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	SD	SE	p
Dahi	Kunjungan ke 1	Terapi	79,80	50,99	9,31	0,46
		Kontrol	70,16	49,73	9,08	
	Kunjungan ke 3	Terapi	94,63	52,39	9,57	0,07
		Kontrol	70,80	50,13	9,15	
	Kunjungan ke 4	Terapi	121,43	63,07	11,52	0,001
		Kontrol	72,03	50,26	9,17	
Pipi	Kunjungan ke 1	Terapi	43,13	22,00	4,02	0,53
		Kontrol	46,43	33,37	6,09	
	Kunjungan ke 3	Terapi	55,27	23,77	4,34	0,24
		Kontrol	46,43	33,12	6,05	
	Kunjungan ke 4	Terapi	72,43	32,64	5,96	0,006
		Kontrol	48,30	33,34	6,09	

Nilai normal kadar sebum dengan pemeriksaan Sebumeter SM 810 adalah :

- Dahi 100 - 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
- Pipi 70 - 180  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Pemeriksaan rerata kadar sebum dahi sebelum pengobatan, antara kedua kelompok studi dengan Student't test tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada kunjungan 3, tidak ada perbedaan

yang bermakna ( $p > 0,05$ ) dan pada kunjungan 4, terdapat perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0,01$ ).

Peningkatan rerata kadar sebum dahi pada kelompok terapi adalah  $41,43 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , sedangkan pada kelompok kontrol hanya  $1,87 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Beda rerata kadar sebum dahi pada kelompok terapi sebelum dan setelah penelitian  $(121,43 - 79,80) \mu\text{g}/\text{cm}^2 : 79,80 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 100\% = 52,17\%$ .

Pada kelompok kontrol  $(72,03 - 70,16) \mu\text{g}/\text{cm}^2 : 70,16 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 100\% = 2,66\%$ .

Rerata kadar sebum pipi sebelum pengobatan antara kedua kelompok studi dengan student's t test tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada kunjungan 3 juga tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) namun pada kunjungan 4 terdapat perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0,01$ ).

Peningkatan rerata kadar sebum pipi pada kelompok terapi adalah  $29,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , sedangkan pada kelompok kontrol hanya  $1,87 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Beda rerata kadar sebum pipi sebelum dan setelah penelitian (kunjungan 4) pada kelompok terapi adalah  $(72,43 - 43,13) \mu\text{g}/\text{cm}^2 : 43,13 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 100\% = 67,93\%$ . Sedangkan pada kelompok kontrol  $(48,30 - 46,43) \mu\text{g}/\text{cm}^2 : 46,43 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 100\% = 4,03\%$ .

**Tabel 9.**  
**Perbedaan rerata pemeriksaan kelembaban dahi dan pipi sebelum, selama dan sesudah penelitian**

Lokasi	Waktu penelitian	Kelompok	Rerata	SD	SE	p
Dahi	Kunjungan ke 1	Terapi	65,77	15,86	2,89	0,39
		Kontrol	62,43	14,33	2,62	
	Kunjungan ke 3	Terapi	69,46	14,82	2,71	0,12
		Kontrol	63,47	14,34	2,62	
	Kunjungan ke 4	Terapi	78,53	14,04	2,56	0,0
		Kontrol	64,60	13,95	2,55	
Pipi	Kunjungan ke 1	Terapi	70,83	11,58	2,12	0,89
		Kontrol	71,20	9,62	1,76	
	Kunjungan ke 3	Terapi	75,00	11,84	2,16	0,29
		Kontrol	72,10	9,25	1,69	
	Kunjungan ke 4	Terapi	82,90	11,21	2,05	0,001
		Kontrol	73,50	9,74	1,78	

Nilai normal kelembaban kulit dengan pemeriksaan Corneometer SD 27 adalah 67 - 99.

Pemeriksaan rerata kelembaban di dahi sebelum pengobatan, antara kedua kelompok studi dengan Student't test tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada kunjungan ke 3, juga tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada kunjungan ke 4, terdapat perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0,01$ ).

Peningkatan kelembaban dahi pada kelompok terapi sebesar 12,67, sedangkan pada kelompok kontrol hanya 2,17.

Beda rerata kelembaban kulit dahi sebelum dan setelah penelitian (kunjungan ke 4) pada kelompok terapi adalah  $(78,53 - 65,77) : 65,77 \times 100\% = 19,40\%$ . Pada kelompok kontrol  $(64,60 - 62,43) : 62,43 \times 100\% = 3,47\%$

Pemeriksaan rerata kelembaban kulit di pipi sebelum pengobatan antara ke 2 kelompok studi dengan student't test tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada kunjungan ke 3 juga tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ), pada kunjungan ke 4 terdapat perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0,01$ ).

Peningkatan kelembaban pipi pada kelompok terapi sebesar 12,07 sedangkan pada kelompok kontrol hanya 2,3. Beda rerata kelembaban pipi sebelum dan setelah penelitian (kunjungan ke 4) pada kelompok terapi adalah  $(82,90 - 70,83) : 70,83 \times 100\% = 17,04\%$ . Pada kelompok kontrol  $(73,50 - 71,20) : 71,20 \times 100\% = 3,23\%$

D. HASIL PENGAMATAN PERBAIKAN KLINIS

Tabel 10. Hasil pengamatan perbaikan klinis pada kunjungan ke 3 dan ke 4 pengobatan

WAKTU PENELITIAN	KELOMPOK	TETAP	LEBIH LEMBAB	LEBIH CERAH	LEBIH HALUS	LEBIH HALUS, LEMBAB	LEBIH HALUS, LEMBAB, CERAH	TOTAL	P
KUNJUNGAN KE 3	TERRAPI	0	0	0	17	13	0	30	
	KONTROL	19	0	0	9	2	0	30	
	TOTAL	19	0	0	26	15	0	60	0,00
KUNJUNGAN KE 4	TERRAPI	0	0	0	0	7	23	30	
	KONTROL	17	0	0	10	1	2	30	
	TOTAL	17	0	0	10	8	25	60	0,00

Pada kunjungan ke 3 terdapat 19 orang tidak mengalami perubahan (semuanya dari kelompok kontrol), 26 orang mengalami kondisi bertambah halus (17 orang dari kelompok terapi dan 9 orang dari kelompok kontrol) dan 15 orang mengalami kondisi bertambah halus dan lembab (13 dari kelompok terapi dan 2 dari kelompok kontrol).

Proporsi yang mengalami kondisi lebih halus serta lebih halus sekaligus lebih lembab pada kelompok terapi =  $30/30$  (100%), sedangkan pada kelompok kontrol =  $11/30$  (37%).

Jadi pengobatan pada kunjungan ke 3 membuktikan secara klinik lebih efektif 63% untuk menghaluskan dan melembabkan kulit dibandingkan kontrol.

Penelitian ini memperlihatkan bahwa insidens yang mengalami perubahan ke arah kondisi yang lebih baik (lebih halus, lebih halus dan lembab) pada kedua kelompok studi secara statistik berbeda sangat bermakna ( $X^2 = 29,5282$   $p < 0,01$ ).

Pada kunjungan ke 4 terdapat 17 orang tidak mengalami perubahan (semua dari kelompok kontrol), 10 mengalami kondisi bertambah halus (semuanya dari kelompok kontrol), 8 orang mengalami kondisi lebih halus dan lebih lembab (7 dari kelompok terapi dan 1 dari kelompok kontrol), serta 25 orang mengalami

kondisi lebih halus, lebih cerah dan lebih lembab (23 orang dari kelompok terapi dan 2 orang dari kelompok kontrol).

Proporsi yang mengalami kondisi lebih halus, lebih halus dan lembab, serta lebih halus, lembab dan cerah pada kelompok terapi = 30/30 (100%), sedangkan pada kelompok kontrol = 13/30 (43%). Jadi pengobatan pada kunjungan ke 4 membuktikan secara klinik lebih efektif 57% untuk menghaluskan, melembabkan dan mencerahkan kulit dibandingkan kontrol. Penelitian ini memperlihatkan bahwa insidens yang mengalami kondisi lebih halus, lebih lembab dan lebih cerah pada ke 2 kelompok studi secara statistik berbeda sangat bermakna ( $X^2 = 49,1400$   $p < 0,01$ ).

Tabel 11. Distribusi perbaikan klinis pada kunjungan ke 3 dan ke 4 menurut kelompok umur

UMUR (TAHUN)	KEL	PERBAIKAN KLINIS										P
		KUNJUNGAN KE 3					KUNJUNGAN KE 4					
		SANGAT BAIK FREK (2)	BAIK FREK (2)	SEDANG FREK (2)	KURANG FREK (2)	BURUK FREK (2)	SANGAT BAIK FREK (2)	BAIK FREK (2)	SEDANG FREK (2)	KURANG FREK (2)	BURUK FREK (2)	
40-44	T	1 (6,25)	10 (62,5)	5 (31,25)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (25,0)	8 (50,0)	4 (25,0)	-	-	0,032
	K	2 (10,0)	4 (20,0)	8 (40,0)	5 (25,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	5 (25,0)	6 (30,0)	7 (35,0)	1 (5,0)	
45-49	T	0 (0,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	6 (75,0)	2 (25,0)	-	-	0,022
	K	0 (0,0)	1 (11,1)	3 (33,3)	1 (11,1)	4 (44,5)	-	1 (11,1)	2 (22,2)	2 (22,2)	4 (44,5)	
> 50	T	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	-	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	-	0,39
	K	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-	1 (100,0)	-	
SECARA KESE-LURUHAN	T	1 (3,4)	15 (50)	10 (33,3)	4 (13,3)	0 (0,0)	4 (13,3)	16 (53,3)	9 (30,0)	1 (3,4)	0 (0,0)	0,0001
	K	2 (6,7)	5 (16,7)	11 (36,6)	7 (23,3)	5 (16,7)	1 (3,4)	3 (10)	10 (33,3)	11 (36,6)	5 (16,7)	

METERANSAM : KEL = KELOMPOK ; T = TERAPI ; K = KONTROL

Kunjungan ke 3 :

Pada kelompok umur 40-44 tahun, kelompok terapi terbanyak mengalami perbaikan klinis baik (62,5%) sedangkan pada kelompok kontrol terbanyak mengalami perbaikan sedang (40,0%).

Pada kelompok umur 45-49 tahun, kelompok terapi yang terbanyak mengalami perbaikan klinis baik (62,5%) sedangkan kelompok kontrol terbanyak mengalami klinis buruk / tak ada perubahan (44,5%).

Pada kelompok umur > 50 tahun, pada kelompok terapi terbanyak mengalami perbaikan kurang (66,7%) sedangkan kelompok kontrol (100%).

Dari seluruh kelompok umur, kelompok terapi terbanyak mengalami perbaikan klinis baik (50%) sedangkan kelompok kontrol terbanyak mengalami perbaikan sedang (36,6%). Dari hasil analisis statistik, terdapat perbedaan perbaikan klinis yang bermakna antara ke 2 kelompok studi (  $p < 0,05$  ).

Kunjungan ke 4 :

Pada kelompok umur 40-44 tahun, kelompok terapi terbanyak mengalami perbaikan klinis baik (50%) sedangkan pada kelompok kontrol yang terbanyak adalah perbaikan kurang (35%).

Pada kelompok umur 45-49 tahun, kelompok terapi terbanyak mengalami perbaikan klinis baik (75%) sedangkan kelompok kontrol terbanyak mengalami adalah klinis buruk / tak ada perubahan (44,5%).

Pada kelompok umur > 50 tahun, kelompok terapi terbanyak mengalami perbaikan sedang (50%) sedangkan kelompok kontrol mengalami perbaikan kurang (100%).

Dari seluruh kelompok umur, kelompok terapi terbanyak mengalami perbaikan baik (53,3%) dan kelompok kontrol mengalami perbaikan kurang (36,6%). Dari hasil analisis statistik, terdapat perbedaan perbaikan klinis yang sangat bermakna antara ke 2 kelompok studi (  $p < 0,01$  ).

Jadi setelah 3 bulan pengobatan pada kelompok terapi terjadi perbaikan klinis yang sangat bermakna ke arah baik sedangkan pada kelompok kontrol hanya terjadi perbaikan kurang.

## E. HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Tabel 12.

Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium sebelum penelitian pada ke 2 kelompok studi

Kategori	Kelompok	Rerata	SD	SE	p
Hemoglobin	Terapi	12,17	1,01	0,18	0,44
	Kontrol	11,73	1,28	0,23	
sGOT	Terapi	10,03	3,09	0,56	0,86
	Kontrol	10,16	2,92	0,53	
sGPT	Terapi	9,83	4,19	0,76	0,84
	Kontrol	10,06	5,00	0,91	
Ureum	Terapi	25,51	8,49	1,55	0,02
	Kontrol	20,89	6,64	1,22	
Kreatinin	Terapi	0,83	0,11	0,02	0,61
	Kontrol	0,82	0,11	0,02	

Perbedaan rerata diuji dengan Student't test.

Tabel 13.  
Perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium sesudah penelitian pada ke 2 kelompok studi

Kategori	Kelompok	Rerata	SD	SE	p
Hemoglobin	Terapi	12,17	1,01	0,20	0,09
	Kontrol	11,97	2,27	0,41	
sGOT	Terapi	9,16	1,94	0,35	0,72
	Kontrol	8,96	2,28	0,41	
sGPT	Terapi	8,80	3,46	0,63	0,33
	Kontrol	9,73	3,99	0,72	
Ureum	Terapi	24,04	7,98	1,45	0,43
	Kontrol	22,44	7,57	1,38	
	Terapi	0,86	0,11	0,03	0,36
	Kontrol	0,81	0,15	0,02	

Perbedaan rerata hasil pemeriksaan laboratorium sebelum dan sesudah pengobatan pada ke 2 kelompok studi dengan Student's t test tidak ada perbedaan yang bermakna (  $p > 0,05$  ).

## F. EFEK SAMPING

Efek samping berupa pruritus dan urtikaria pada 1 orang penderita dan akne pada 1 orang penderita dari kelompok terapi, keduanya swasirna dalam waktu 2 minggu. Keluhan subyektif berupa rasa mual dialami oleh 2 orang penderita dari kelompok terapi. Semua efek samping tersebut diatas termasuk dalam kriteria ringan.

**BAB VII**  
**KESIMPULAN DAN SARAN**

**A. KESIMPULAN**

1. Pemberian formulasi kompleks protein-polisakarida 2 x 500 mg perhari secara oral selama 3 bulan sangat bermakna memperbaiki kekeringan, kekasaran dan kelembaban kulit. Disamping itu juga meningkatkan ketebalan epidermis dan dermis.
2. Efek samping yang terjadi berupa rasa gatal dan urtikaria pada 1 orang penderita dan timbul akne pada 1 orang penderita, namun swasirna dalam waktu 2 minggu.
3. Hasil pemeriksaan laboratorium darah baik sebelum maupun setelah pemberian obat tidak berbeda bermakna.

**B. SARAN**

1. Dengan adanya perbaikan yang bermakna maka pemberian formulasi kompleks protein-polisakarida ini dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi untuk mengatasi kulit menua.

2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui manfaat dan efek pemberian nutrisi tambahan ini pada pemberian jangka panjang. Disamping itu perlu metodologi yang lebih baik, misalnya dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga distribusi sampel bisa lebih homogen, pemeriksaan elastisitas kulit menggunakan sarana yang tepat untuk menilai indeks elastisitas kulit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ø1. Wasitaatmadja SM. Etiologi dan faktor-faktor penuaan kulit. Simposium kulit menua, permasalahan dan penanggulangannya, Jakarta, 1989.
- Ø2. Achyar RY. Proses penuaan kulit dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Simposium Dermato-kosmetikologi, Semarang, 1988.
- Ø3. Achyar RY. Penatalaksanaan secara umum kulit menua. Simposium kulit menua, permasalahan dan penanggulangannya, Jakarta, 1989.
- Ø4. Fenske NA, Lober. Aging and its effects on the skin. In : Moschella SL, Hurley HJ. eds. Dermatology, 3rd. ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992 : 107-21.
- Ø5. Hadiloekito MG. Melawan penuaan kulit dini. Ceramah Ilmiah Sehari. Kiat Cantik Melawan Pertambahan Usia, Semarang, 1996.
- Ø6. Achyar RY. Dasar-dasar kulit menua. Simposium asam retinoat dalam penanggulangan akne dan kulit menua, Jakarta, 1989.
- Ø7. Gilchrest BA. Overview of skin aging. J. Cutan. Aging and Cosmetic Dermatol, 1988, 1 : 1-3.
- Ø8. Kligman AM, Lauher RM. Cutaneous aging : The differences between intrinsic aging and photoaging. J. Cutan Aging and Cosmetic Dermatol 1998 : 5-12.

09. Devita ML. Kulit menua, penyebab dan faktor-faktor yang berperan serta. Simposium kulit menua, permasalahan dan penanggulangannya, Jakarta, 1989.
10. Sasongko M, Harun ES. Penuaan kulit : Perubahan histologik dan biomolekuler. MDVI 1996, 23 (3) : 129-135.
11. Gilchrest BA. Aging of the skin. In : Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Freedberg IM, Austen KF. eds. Dermatology in general medicine. vol. 1. 4th. ed. New York : Mc Graw-Hill, 1993 : 146-51.
12. Yahr MG, Loker DB. Aging and sun damage. In : Parish LC, Lask GP. Aesthetic Dermatology. New York : Mc Graw-Hill, Inc. 1991 : 33-38.
13. Griffiths CEM. The clinical identification and qualification of photodamage. British J. Dermatol, 1992, supplement 41 : 37-42.
14. Sugih R. Pengaruh gizi pada kulit, khususnya pada proses penuaan kulit. Dalam : Simposium Kulit Menua Permasalahan dan Penanggulangannya, Jakarta, 1989.
15. Emerit I. Free radical and aging of the skin. Exs 1992, 62 : 328-41.
16. Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. J. Dermatol Sci, 1995 Mar, 9 (2) : 79-86.
17. Gilchrest BA. Clinical features of photoaging differ from those of intrinsic aging. J. Dermatol Treat

- 1996, 7 (suppl 2) : 55-56.
18. Wijaya ES. Penatalaksanaan dan perawatan kulit untuk memperlambat proses penuaan kulit kulit. Simposium kulit dan perawatannya pada usia senja, Surabaya, 1989.
  19. Cerimele, Cellent L, Serri F. Physiological changes in aging skin. Br. J. Dermatol 1990, 43 : 13-20.
  20. Rabb WP. The skin surface and stratum corneum. Br. J. Dermatol 1990, 122 (suppl 35) : 37-41.
  21. Soetikno IT. Proses menua pada kulit dan penanganannya. Simposium penyakit kulit akibat sinar matahari dan penanganannya, Bandung, 1991.
  22. Biono. Segi positif dan negatif tindakan bedah estetik pada kulit wajah menua. Simposium kulit menua, permasalahan dan penanggulangannya, Jakarta, 1990.
  23. Richey ML, Richey HK, Fenske N. Aging related skin changes : Development and clinical meaning. Geriatric, 1988, 43 : 49-64.
  24. Lapiere CM. The aging dermis : The main cause for the appearance of old skin. Br. J. Dermatol 1990, 122 : 5-11.
  25. Leyden JJ. Clinical features of aging skin. Br. J. Dermatol 1990, 43 : 1-3.

26. Achyar RY. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses menua pada kulit wajah dan pencegahannya. Simposium kulit wajah menua dan permasalahannya, Jakarta, 1990.
27. Wijaya ES. Perubahan kulit pada usia senja. Simposium proses menua pada kulit, Bandung, 1989.
28. Kabulrachman. Anatomi dan fisiologi kulit pada berbagai tingkat usia. Simposium kulit menua, permasalahan dan penanggulangannya, Jakarta, 1989.
29. Pathak MA, Fitzpatrick TB. Preventive treatment of sunburn dermatoheliosis and skin cancer with sunprotective agents. Dalam : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. eds. Dermatology in general medicine. 4th. ed. New York : Mc Graw-Hill, 1993 : 1689-711.
30. Rubin MG. Photoaged and photodamage skin. In : Manual of chemical peels. Superficial and medium depth. Philadelphia : JB Lippincott Co, 1995 : 3-16.
31. Nasution D. Obat-obatan sebagai upaya menghambat proses ketuaan. Simposium proses menua kulit, Bandung, 1989.
32. Achyar RY. Peranan obat-obatan dalam penanggulangan kelainan kulit menua. Simposium kulit menua, permasalahan dan penanggulangannya, Jakarta, 1989.

33. Murad H, Challem J. Free radicals and antioxidants in Dermatology. *J. Cosmetic Dermatology*, 1994, 7 : 39-42.
34. Pugliese P, Lubell A. Antioxidants, aging and the skin. *J. Cosmetic Dermatology*, 1996 : 7 (58-60).
35. Martin DW. Glikoprotein, proteoglikan dan glikosaminoglikan, edisi 20, Jakarta : EGC, 1985 : 515-533.
36. Jakubovic HR, Ackerman AB. Structure and function of skin : Development, morphology and physiology. In : Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*, 3rd. ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992 : 3-87.
37. Rodwell VW. Asam amino dan peptida. Dalam : *Biokimia (Review of physiological chemistry)*. edisi 17, Jakarta : EGC, 1979 : 19-38.
38. Passmore R, Eastwood MA. Proteins. In : Davidson S, Passmore R. *Human Nutrition and Dietetics*, 8th. ed. Churchill Livingstone, 1986 : 40-53.
39. Mayes PA. Karbohidrat (Review of physiological chemistry), edisi 17, Jakarta : EGC, 1979 : 102-116.
40. Rahasia awet muda, atasi jerawat, keriput, flek hitam, penuaan dan varises. *Majalah Nova*, Jakarta : 1997.
41. Neldner KH. Vitamins, trace elements and the skin. In : Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*. 3rd. ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1992 : 1605-1628.

42. Pinnell SR, Murad S, Darr D. Induction of collagen synthesis by ascorbic acid. Arch. Dermatol, 1987, 123 : 1684-1686.
43. Darr D, Combs S, Dunston S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation induced damage. B. J. Dermatol (1992) 127 : 247-253.
44. Riyadi H. Gizi dan kesehatan keluarga. Materi Pokok UT, Modul 1-6, 1996.
45. Schrauzer GN. Selenium, mechanistic aspects of anticarcinogenic action. Biological Trace Elements Research, 1992 : 33.
46. Taillanter N. Actiphyte of Horsetail. La Croix Rousse Lyon, 1999.
47. Mabey R. The new age herbalist. New York : Collier Books, 1988 : 57.
48. Ode P. The complete medicinal herbal, New York : Dorling Kindersley, 1993 : 55.
49. Langer RE. Snowbound herbals. New York : Herb of the Month, 1998.
50. McIntyre A. The complete woman's herbal, New York : Henry Holt Co, 1993 : 139.
51. Eternale. The secret of eternal beauty from within. Prime & First Indonesia, Jakarta, 1996 : 1-35.
52. Eskelinen A, Santalahti J. Special natural cartilage polysaccharides for the treatment of sun damage skin

- in females. J. Int. Med. Res, 1992, 20 (2) : 99-105.
53. Eskelinen A, Santalahti J. Natural cartilage polysaccharides for the treatment of sun damaged skin in females : a double-blind comparison of Vivida and Imedeen. J. Int. Med. Res, 1992, 20 (3) : 227-33.
54. Lassus A, Jeskanen L, Happonen HP, Santalahti J. Imedeen for the treatment of degenerated skin in females. J. Int. Med. Res, 1991, 19 : 147-152.
55. Lassus A, Eskelinen A, Santalahti J. The effect of vivida cream as compared with placebo cream in the treatment of sun damaged or age damaged facial skin. J. Int. Med. Res, 1992, 20 : 381-91.
56. Heule F. An oral approach to the treatment of photo-damaged skin : a pilot study. J. Int. Med. Res. 1992; 20 : 273-78.
57. Helander SD. Treatment of photoaged skin. Efficacy, tolerability and costs of available agents. Drugs and aging, 1996; 8 (1) : 13-16.
58. Stronks DL, Passchier J, Heule F. Psychosocial effects of skin treatment with Imedeen. Psychological Reports, 1995; 77 : 811-16.
59. Marks R, Edwards C. The measurement of photodamage, Br. J. Dermatol 1992, 127 (suppl 41) : 7-13.

60. Leveque JL. Non invasive measurement on photoaged skin. In : Gilchrest BA ed. Photodamage Oxford : Blackwell Science Inc, 1995 : 185-99.
61. Fornage BD, Lubell A. Imaging of the skin with high frequency ultrasound. J. Cosmetic Dermatol, 1996, 9 : 45-46.
62. Nessi R, Blanc M. Skin ultrasound in dermatologic surgical planning. J. Dermatol. Surg. Oncol, 1991, 17 : 38-42.
63. Gniadecki R, Gniadecka M, Serup J. The effects of KH 1060, a potent 20-epi analogue of the vitamin D3 hormone, on hairless mouse skin in vivo. B. J. Dermatol, 1995, 132 : 841-852.
64. Courage-Khazaka elect. Information and operating instructions for the Sebumeter SM 810 / Corneometer CM 825 / Skin pH meter PH 900 and the software, Koln-Germany, 1997.
65. Zlotogorski A, Glaser B, Bervovici B, Dikstein S. Sebum measurements for rapid identification of hyperandrogenism due to an ovarian Leydig cell tumor. J. Int. Dermatol, 1991, 30 : 276-77.
66. Courage-Khazaka elect. Information and operating instructions skin diagnostic SD 27. Koln-Germany, 1996.