

Efek Pemberian Topikal Produk Metabolit *Amniotic Membrane Stem Cell* (PM-AMSC) pada Penuaan Kulit

(Effect of Metabolite Product Amniotic Membrane Stem Cell (MP-AMSC) on Skin Photoaging)

Febrina D Pratiwi, Dwi Murtiastutik, Cita Rosita Sigit Prakoeswa

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Penuaan merupakan proses penurunan fungsi dan kapasitas cadangan seluruh organ dalam tubuh manusia, termasuk kulit. Proses menua intrinsik di kulit dipercepat oleh berbagai faktor ekstrinsik, dan yang paling dominan adalah pajanan sinar ultraviolet (UV). Proses ini disebut sebagai *skin photoaging* atau *premature aging skin* (kulit menua dini). Berbagai terapi fisik topikal telah digunakan untuk menghilangkan gejala penuaan. Penelitian *stem cell* di bidang kosmetik merupakan hal baru yang menjanjikan. **Tujuan:** Mengevaluasi efek terapi Produk Metabolit *Amniotic Membrane Stem Cell* (PM-AMSC) pada penuaan kulit. **Metode:** Dua belas subjek *photoaging* di Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya dipilih untuk diberikan PM-AMSC sebanyak tiga kali dengan interval dua minggu. Evaluasi variabel pori, kerutan, *spot (polarized)*, *spot (UV)*, dan *skin tone* dengan alat *skin analyzer* (Janus), yang dilakukan pada minggu 0, 4, dan 8. **Hasil:** Dua belas (12) subjek menyelesaikan studi. Rerata perbaikan klinis *photoaging* dari *baseline* hingga akhir studi pada variabel pori yakni $53,58 \pm 4,252$ menjadi $48,17 \pm 4,859$ ($p=0,006$), variabel kerutan yakni $13,75 \pm 6,930$ menjadi $8,17 \pm 4,366$ ($p=0,019$), dan *spot (UV)* yakni $17,17 \pm 9,024$ menjadi $10,83 \pm 5,967$ ($p=0,029$). Efek samping minimal berupa eritema pada 4 subjek (33,3%) dan urtikaria pada 1 subjek (8,3%). **Simpulan:** Terapi PM-AMSC sebagai terapi rejuvenasi alternatif memberikan perbaikan klinis *photoaging* dan memiliki efek samping minimal yang dapat ditoleransi.

Kata kunci: *photoaging*, produk metabolit *amniotic membrane stem cell*, penuaan intrinsik dan ekstrinsik.

ABSTRACT

Background: Aging is a process of progressive decreases in the maximal function and reserve capacity of all organs in the body, including the skin. It occurs intrinsically and naturally accelerated by chronic environmental insults, such as ultraviolet (UV). It is called as skin photoaging or premature aging skin. There were several medical physical therapy used to treat aging. Stem cell studies for cosmetic purpose is promising. **Methods:** Twelve photoaging subjects were treated with Metabolite Product Amniotic Membrane Stem Cell (MP-AMSC) three times with two weeks interval. We used skin analyzer (Janus) to evaluate pore, wrinkle, spot (polarized), and spot (UV) in week 0,4, and 8. **Results:** Twelve (12) subjects completed study. Mean improvements of clinical photoaging from baseline to end of study on variable pore was 53.58 ± 4.252 become 48.17 ± 4.859 ($p=0.006$), variable wrinkle was 13.75 ± 6.930 become 8.17 ± 4.366 ($p=0.019$), and *spot (UV)* 17.17 ± 9.024 become 10.83 ± 5.967 ($p=0.029$). Minimal side effects such as erythema was found on 4 subjects (33,3%) and urticaria was found on 1 subject (8.3%). **Conclusion:** PM-AMSC as alternative rejuvenation treatment can improve clinical skin photoaging and have minimal side effects which are tolerated.

Key words: photoaging, metabolite product of amniotic membrane stem cell, intrinsic and extrinsic aging.

Alamat korespondensi: Dwi Murtiastutik, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +6231-5501609, e-mail: drcita.rosita@gmail.com

PENDAHULUAN

Populasi lanjut usia di dunia mencapai laju yang sangat luar biasa. Hasil sensus penduduk 2010 menempatkan Indonesia pada peringkat empat negara-

negara dengan populasi lanjut usia tertinggi di Asia setelah India, Cina, dan Jepang.¹ Semakin bertambahnya usia, maka akan terjadi penurunan berbagai fungsi organ tubuh dan perubahan fisik, baik

tingkat seluler, organ, maupun sistem karena proses penuaan. Masalah penuaan kulit menimbulkan beban yang besar pada pasien karena mengakibatkan masalah psikis, membutuhkan biaya perawatan yang tinggi, menurunkan kualitas hidup pasien yang berhubungan dengan peningkatan morbiditas.²

Pada kulit, proses menua intrinsik tersebut dipercepat oleh berbagai faktor ekstrinsik, dan yang paling dominan adalah pajanan sinar matahari. Proses ini disebut sebagai *skin photoaging* atau *premature aging skin* (kulit menua dini) dengan gambaran kerutan, kekenduran (*laxity*), pigmentasi yang tidak rata, bintik coklat, dan terlihat kasar.³ Berbagai terapi medis dan kosmetik topikal digunakan untuk menghilangkan gejala penuaan. Penelitian terkini telah memulai menguji potensi dari intervensi yang berbeda untuk mengembalikan peremajaan sel atau jaringan yang menua. Penelitian *stem cell* dalam bidang kosmetik merupakan suatu topik hangat terkini.⁴

Mesenchymal stem cell (MSC) adalah sel induk multipoten yang dapat memperbaharui diri sendiri dan berdiferensiasi menjadi berbagai sel, mengatur respons imun dan inflamasi, serta menghasilkan *growth factor* dan sitokin.⁴ *Stem cell* dari membran amnion merupakan salah satu MSC dewasa karena selnya memiliki ciri *stem cell* dengan kemampuan diferensiasi multipoten, dan karena imunogenisitas rendah dan mudah diperoleh dari plasenta, yang merupakan suatu jaringan yang dibuang setelah proses kelahiran, sehingga terhindar dari pertentangan dalam hal penggunaan *human embryonic stem cell*. Peran alamiah MSC yang penting dalam proses peremajaan kulit pada *photoaging* ini menimbulkan pemikiran untuk mencoba mengaplikasikan MSC dan produk metabolitnya secara eksogen.⁵

Sebagian besar *growth factor* merupakan molekul hidrofilik yang berukuran lebih besar dari 20 kDa, sedangkan molekul hidrofilik yang berukuran lebih besar dari 500 Da sulit untuk penetrasi melalui stratum korneum, maka *microneedling* digunakan untuk meningkatkan penetrasi kulit produk metabolit sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya.⁶ Aplikasi Produk Metabolit *Amniotic Membrane Stem Cell* (PM-AMSC) setelah *microneedling* adalah yang dilakukan pada penelitian ini. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi efek PM-AMSC pada subjek yang mengalami *photoaging*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinis prospektif dengan waktu evaluasi selama 8 minggu menggunakan PM-AMSC yang dilakukan pada pasien *photoaging* di Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan

Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Populasi penelitian adalah semua pasien *photoaging skin* baru yang datang berobat ke Divisi Kosmetik URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Subjek penelitian adalah pasien *photoaging skin* yang memenuhi kriteria penerimaan sampel yang datang berobat ke Divisi Kosmetik URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kriteria penerimaan sampel yaitu pasien berusia 40-60 tahun, bersedia untuk mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*, sudah *priming* menggunakan krim tretinoin 0,025% selama 2 minggu atau pasien baru yang bersedia dilakukan *priming* terlebih dahulu sebelum tindakan. Kriteria penolakan sampel yaitu terdapat luka di wajah, riwayat herpes simpleks, pasien dengan diabetes melitus berat/tidak terkontrol. Besar sampel yang digunakan adalah 12 subjek yang diambil secara *consecutive sampling*.

Alur penelitian diawali dengan tahap penerimaan pasien *photoaging* yang datang, kemudian diperiksa skala Glogau secara klinis. Pasien dengan skala Glogau 2 dan 3 akan dilanjutkan dengan pemeriksaan *skin analyzer*, merek Janus. Sebelum memulai tindakan, pasien terlebih dahulu mendapat krim malam tretinoin 0,025% selama 2 minggu, kemudian dihentikan selama 3 hari pratindakan. Pada subjek dilakukan tindakan *microneedling* dan dilanjutkan pengolesan PM-AMSC sebanyak 3 kali dengan interval 2 minggu. Evaluasi perkembangan klinis dengan *skin analyzer* Janus yang dilakukan pada minggu ke 0, 4, dan 8.

Produk metabolit yang digunakan merupakan bahan dari membran amnion yang diolah pada laboratorium *stem cell Institute of Tropical Disease* (ITD) Universitas Airlangga. Prosedur dan proses pengolahan dilakukan menurut standar internasional kultur *stem cell* manusia. Membran amniotik didapatkan dari proses *sectio caesaria* neonatus aterm yang sehat pada Gedung Bedah Pusat Terpadu (GBPT) RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sesuai protokol dan persetujuan komite etik dan medis RSUD Dr. Soetomo. Donor sebelumnya diseleksi ada tidaknya riwayat keganasan baik pada donor dan keluarga, penyakit menular (*Human Immunodeficiency Virus*, hepatitis B dan C, tuberkulosis, penyakit menular seksual, malaria), dan penyakit autoimun.

Setelah bayi lahir, *umbilical cord* dipotong, plasenta beserta *umbilical cord* diletakkan di wadah steril berbahan *stainless steel*. Membran amnion dipisahkan dari korion, lalu dilakukan pencucian dengan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) tiga kali untuk membersihkan dari sisa darah, dan direndam dalam larutan ringer laktat yang mengandung 2,5 µg/mL gentamisin dan 1000 U/mL amfoterisin B selama 20

menit. Membran amnion dipotong dengan pisau menjadi potongan halus dengan ukuran lebih kurang 2x2 cm² kemudian ditambahkan enzim tripsin 0,25%, dan di sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit pada temperatur 4^oC. Supernatan dibuang setelah proses sentrifugasi selesai. Proses tersebut dilakukan sebanyak 2 kali. Suspensi sel yang telah tercerna tersebut kemudian ditambah PBS yang mengandung kolagenase IV 0,75mg/ml (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) dan Dnase I 0,075mg/ml (Takara Bio, Shiga, Japan), dan diinkubasi pada temperatur 37^oC selama 60 menit. Setelah penyaringan dengan saringan sel dilakukan sentrifugasi kembali selama 5 menit kemudian didapatkan sel-sel yang diperlukan untuk kultur.

Sel-sel tersebut dikultur pada *plate/dish* berlapis kolagen menggunakan medium Dulbecco (DMEM)/F12(1:1) (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA), dan ditambah *human leukemia inhibitory factor* (10 ng/mL) dan *fetal bovine serum* (Gibco BRL).

Medium kultur diganti setiap 3 hari, sampai diperoleh proporsi kepadatan kultur sel 80%. Setelah itu dilakukan pemisahan sel dengan menggunakan tripsin. Sel-sel dapat ditanam kembali pada medium kultur yang baru. Medium kultur yang berisi PM-AMSC kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 1000 rpm selama 10 menit, kemudian dicuci dengan PBS dan didiamkan 24 jam, dan akhirnya didapatkan medium kultur yang berisi PM-AMSC.

HASIL

Seperti dicantumkan pada Tabel 1, seluruh subjek pada penelitian ini berusia 40-60 tahun. Rentang usia terbanyak pada 50-54 tahun. Rerata usia pada penelitian ini adalah 49,08±1,71 tahun. Rerata skala Glogau 2,50±0,522. Rerata tingkat klinis pori adalah 53,58±4,252; kerutan 13,75±6,930; *Spot (Polarized)* 34,58±6,082; *Spot (UV)* 17,17±9,024; dan *skin tone* 40,92±7,141. Sebagian besar subjek bekerja di dalam ruangan sebanyak 10 orang (83,33%).

Tabel 1.Karakteristik dasar subjek penelitian pasien *photoaging* Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

Variabel	PM-AMSC (n=12)
Jenis Kelamin	
Laki-laki, n (%)	0 (0)
Perempuan, n (%)	12 (100)
Usia (tahun)	
40-44 tahun, n (%)	4 (33,33)
45-49 tahun, n (%)	1 (8,33)
50-54 tahun, n (%)	5 (41,67)
55-59 tahun, n (%)	2 (16,67)
60-64 tahun, n (%)	0 (0)
Rerata (tahun) ± SD	49,08±1,71
Glogau	
Kategori II	6 (50)
Kategori III	6 (50)
Rerata (kategori) ± SD	2,50±0,522
<i>Skin analyzer</i> , Janus	
Rerata (Angka) ± SD	
Pori	53,58±4,252
Kerutan	13,75±6,930
<i>Spot(Polarized)</i>	34,58±6,082
<i>Spot</i> ultraviolet	17,17±9,024
<i>Skin tone</i>	40,92±7,141
Pekerjaan	
– Pegawai Rumah Sakit, n (%)	10 (83,33)
– Pegawai swasta, n (%)	1 (8,33)
– Ibu rumah tangga, n (%)	1 (8,33)

Keterangan : PM-AMSC = produk metabolit-*amniotic membrane stem cell*; SD: standar deviasi

Perbaikan klinis *photoaging* setelah dilakukan *microneedling* dan pemberian PM-AMSC ditunjukkan pada Tabel 2 dan 3. Variabel pori menunjukkan perbaikan yang signifikan. Tingkat pori rata-rata berkurang dari 53,58±4,252 sebelum terapi menjadi 48,17±4,859 pada evaluasi 2 minggu setelah tindakan terakhir (p=0,006) (Tabel 3). Variabel kerutan juga mengalami perbaikan. Tingkat kerutan rata-rata berkurang signifikan dari 13,75±6,930 sebelum terapi menjadi 8,17±4,366 pada evaluasi 2 minggu setelah tindakan terakhir (p=0,019) (Tabel 3), begitu pula dengan variabel *spot* (UV). Tingkat *spot* (UV) rata-rata berkurang signifikan dari 17,17±9,024 sebelum terapi

menjadi 10,83±5,967 pada evaluasi 2 minggu setelah tindakan terakhir (p=0,029) (Tabel 3), namun variabel *spot* (*polarized*) dan *skin tone* tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan. Tingkat *spot* (*polarized*) rata-rata berkurang dari 34,58±6,082 sebelum terapi menjadi 30,00±9,420 pada evaluasi 2 minggu setelah tindakan terakhir (p=0,169) dan tingkat *skintone* rata-rata berkurang signifikan dari 40,92±7,141 sebelum terapi menjadi 34,83±4,914 pada evaluasi 2 minggu setelah tindakan terakhir (p=0,041) (Tabel 3). Nilai *skin tone* berbanding terbalik dengan tingkat *photoaging*. Semakin tinggi nilai *skin tone* menunjukkan *photoaging* yang rendah.

Tabel 2. Perkembangan klinis *photoaging* sebelum dan setelah pengobatan di Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

Klinis <i>photoaging</i>		PM-AMSC Rerata±SD
Pori	Visit 1 (baseline)	53,58±4,252
	Visit 2 (setelah tindakan 1)	51,25±4,330
	Visit 3 (setelah tindakan 3)	48,17±4,859
Kerutan	Visit 1 (baseline)	13,75±6,930
	Visit 2 (setelah tindakan 1)	11,75±5,011
	Visit 3 (setelah tindakan 3)	8,17±4,366
<i>Spot</i> (<i>Polarized</i>)	Visit 1 (baseline)	34,58±6,082
	Visit 2 (setelah tindakan 1)	32,33±8,083
	Visit 3 (setelah tindakan 3)	30,00±9,420
<i>Spot</i> (ultraviolet)	Visit 1 (baseline)	17,17±9,024
	Visit 2 (setelah tindakan 1)	11,83±4,589
	Visit 3 (setelah tindakan 3)	10,83±5,967
<i>Skin tone</i>	Visit 1 (baseline)	40,92±7,141
	Visit 2 (setelah tindakan 1)	38,25±8,476
	Visit 3 (setelah tindakan 3)	34,83±4,914

Keterangan : PM-AMSC = produk metabolit-*amniotic membrane stem cell*; SD = standar deviasi

Tabel 3. Nilai p dan signifikasi perbaikan klinis *photoaging* sebelum dan setelah pengobatan pada subjek penelitian di Divisi Kosmetik Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

Klinis <i>photoaging</i>	Kunjungan 1&2	Kunjungan 2&3	Kunjungan 1&3
Pori	0,212	0,102	0,006*
Kerutan	0,383	0,123	0,019*
<i>Spot</i> (<i>polarized</i>)	0,495	0,479	0,169
<i>Spot</i> ultraviolet	0,063	0,720	0,029*
<i>Skin tone</i>	0,358	0,240	0,041*

Keterangan : *Berbeda bermakna (p<0,05)

Seluruh subjek penelitian menyelesaikan 8 minggu prosedur penelitian. Tidak ada yang mengalami efek samping yang serius (Tabel 4). Terdapat 4 subjek (33,3%) mengalami eritema dan 1 subjek (8,3%) mengalami urtikaria. Eritema yang terjadi berlangsung selama 2 hari setelah tindakan dan

sembuh setelah pemberian topikal hidrokortison 1% krim yang dioles 2 kali sehari, tipis-tipis pada lesi eritema. Eritema hilang setelah 2 hari pengobatan. Urtikaria yang terjadi berlangsung selama 3 hari setelah tindakan dan sembuh setelah pemberian topikal krim hidrokortison 1% sehari dua kali, tipis-tipis pada

lesi urtika dan antihistamin yakni cetirizin 2x10 mg per oral. Urtikaria sembuh 2 hari setelah pengobatan.

Tabel 4. Subjek *photoaging* yang mengalami efek samping selama penelitian

Efek samping	PM-AMSC (n = 12) (n,%)
-Eritema	4 (33,3)
-Urtikaria	1 (8,3)
-Tidak ada	7 (58,3)

Keterangan : PM-AMSC = produk metabolit-*amniotic membrane stem cell*

Secara subjektif tingkat kepuasan subjek penelitian adalah 10 subjek (83,3%) puas dan 2 subjek (16,7%) tidak puas (Tabel 5).

Tabel 5. Tingkat kepuasan pasien *photoaging* pada akhir penelitian

Tingkat kepuasan pada akhir penelitian	PM-AMSC (n = 12)
Sangat puas, n (%)	0 (0)
Puas, n (%)	10 (83,3)
Tidak puas, n (%)	2 (16,7)
Sangat tidak puas, n (%)	0 (0)

Keterangan : PM-AMSC = produk metabolit-*amniotic membrane stem cell*

PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 12 subjek penelitian. Seluruh subjek dapat menyelesaikan studi tanpa didapatkan kasus *drop-out*. Tabel 1 mengenai data karakteristik dasar menunjukkan bahwa secara keseluruhan subjek penelitian adalah perempuan (100%) dengan rerata usia $49,08 \pm 1,71$ tahun. Data yang diperoleh dari *the American society for aesthetic plastic surgery* menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak menjalani prosedur peremajaan dibandingkan laki-laki dan *photoaging* lebih sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan.^{7,8} Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Lee dan kawan-kawan pada 25 subjek dengan rentang usia 41-64 tahun dan rerata usia 51,6 tahun. Rerata tingkat skala Glogau adalah $2,50 \pm 0,522$. Salah satu sistem analisis adalah sistem Glogau yang mengklasifikasikan tingkat keparahan *photodamage*, terutama kerutan, dengan mempertimbangkan tingkat efek degeneratif epidermis dan dermis pada usia tertentu.⁹

Saat ini tersedia beberapa pilihan alat yang dapat digunakan dalam menentukan tingkat klinis *photoaging*, seperti *skin analyzer*, pengukur warna

kulit objektif noninvasif (Mexameter), pengukur kerutan objektif noninvasif (Visiometer), dan sebagainya. Alat-alat ini membantu klinisi dalam mengevaluasi perkembangan kondisi kulit sebelum dan sesudah pengobatan *photoaging*. Penelitian ini menggunakan *skin analyzer*, Janus, sebagai alat bantu objektif dalam penilaian klinis *photoaging* subjek penelitian. Tanda klinis yang dievaluasi dengan alat ini adalah pori, kerutan, dan spot.

Sebanyak 83,33% subjek bekerja sebagai pegawai rumah sakit, 1 subjek (8,33%) sebagai pegawai swasta, dan 1 subjek (8,33%) sebagai ibu rumah tangga. Seluruh kegiatan pekerjaan ini sebagian besar dilakukan di dalam ruangan. Tingkat *photoaging* juga tergantung pada lokasi geografis, paparan sinar matahari yang berhubungan dengan pekerjaan dan gaya hidup, dan kegiatan fotoprotektif, termasuk penggunaan *sunscreen* dan pakaian fotoprotektif, serta kebiasaan mencari tempat yang teduh. Petani, pelaut, pekerja bangunan, dan supir truk sering menunjukkan efek yang berat akibat paparan sinar matahari. Menurut data yang dikumpulkan di Swedia oleh Larko dan Swanbeck pada tahun 1982 menunjukkan bahwa pekerja *outdoor* tiga kali lebih rentan menderita kanker kulit dibandingkan pekerja *indoor*.¹⁰ Pada populasi Korea, setelah mengontrol usia dan jenis kelamin, ditemukan bahwa paparan matahari lebih dari 5 jam perhari berhubungan dengan 4,8 kali peningkatan risiko kerutan dibandingkan dengan yang terpajan matahari 1 atau 2 jam.¹¹ Meskipun subjek penelitian sebagian besar bekerja di dalam ruangan, namun subjek mengalami *photoaging*. Hal ini dapat diakibatkan karena subjek penelitian tidak melakukan kegiatan fotoprotektif seperti pemakaian *sunscreen* rutin dan pengulangan aplikasinya dalam kurun waktu yang lama sebelum tanda *photoaging* muncul.

Penelitian ini menunjukkan perbaikan klinis *photoaging* pada pori, kerutan, dan spot pigmentasi secara signifikan. Perbaikan pori, kerutan, dan *spot* (UV) atau pigmentasi akibat melanin berhubungan dengan efek menguntungkan *stem cell* pada regenerasi jaringan melalui mekanisme parakrin dan juga efek seluler langsung. Selain itu, *stem cell* menyintesis dan menyekresikan berbagai protein matriks ekstraseluler, sitokin, faktor pertumbuhan, dan protein bioaktif lain yang berkontribusi terhadap proses penyembuhan. Lee dan kawan-kawan yang melakukan penelitian *randomized, controlled split-face study* untuk mengevaluasi efikasi *human embryonic stem cell derived-endothelial precursor cells* (hESC-EPC) menunjukkan hasil perbaikan kerutan, pigmentasi yang signifikan. Secara *in vitro*, hESC-EPC meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas dermis dan keratinosit

epidermis, dan juga meningkatkan sintesis kolagen serta menghambat melanogenesis secara signifikan.⁴

Sinar polarisasi digunakan untuk menilai kerataan warna kulit. Rambut halus dan pori kulit dapat memengaruhi warna kulit yang tidak rata. Demos dan kawan-kawan menyatakan penggunaan sinar ini untuk menampilkan gambaran pembuluh darah. Gambar yang dihasilkan mampu menunjukkan gangguan tekstur normal papila dermis dan retikular dermis bagian atas, sehingga mampu menunjukkan *spot* yang lebih dalam yang tidak terlihat dengan kasat mata. *Skin tone* merupakan tingkat kegelapan pada keseluruhan kulit. *Skin tone* dapat menjadi tidak rata akibat beban kerja yang berlebihan, stres, pigmentasi, *sun burn*, keratin, masalah kulit, dan lain-lain.¹⁰ Aktivitas depigmentasi PM-AMSC adalah dengan menghambat melanogenesis melalui penghambatan produksi tirosinase dan ekspresi *tyrosinase-related-protein-1* (TRP-1) sehingga mencegah akumulasi pigmen pada epidermis.¹² Banyaknya faktor yang memengaruhi sinar polarisasi dan *skin tone* ini diduga menyebabkan perbaikan yang tidak signifikan atau mengalami penurunan.

Efek samping yang ditemukan berupa eritema yang berlangsung selama 2 hari setelah tindakan dan sembuh setelah pemberian topikal hidrokortison 1% krim, sedangkan urtikaria yang terjadi berlangsung selama 3 hari setelah tindakan dan sembuh setelah pemberian topikal hidrokortison 1% krim dan antihistamin setelah 2 hari pengobatan.

Menurut Sarah vaughter dalam *dermaneedling instructions* mengemukakan bahwa eritema dapat terjadi dalam satu hingga dua hari.¹³ Eritema yang dialami subjek baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan diduga akibat tindakan *microneedling* yang digunakan sebagai pengantar obat transdermal bukan akibat PM-AMSC. Hal ini disebabkan PM-AMSC akan menyebabkan reaksi alergi yang berlangsung lebih lama dibandingkan akibat tindakan *microneedling*. Subjek pada penelitian ini diberikan terapi penanganan karena subjek sebagian besar bekerja dan khawatir akan mengganggu penampilannya.

Hanya satu subjek yang ditemukan mengalami urtikaria. Menurut Kapla AP urtikaria akibat tekanan muncul berupa pembengkakan setempat, merah, dan dalam, sering nyeri, muncul 3-6 jam setelah tekanan pada kulit. Pada satu studi, urtikaria akibat tekanan menyertai urtikaria kronis pada 37% pasien. Mekanisme yang diperantarai IgE tidak ditemukan, akan tetapi histamin dan IL-6 ditemukan pada lesi eksperimental.¹⁴

Menurut Bariya, penggunaan *microneedling* dapat menyebabkan efek samping berupa iritasi, eritema, edema, dan efek samping yang lain. Aplikasi berulang *microneedling* pada area yang sama dapat menyebabkan efek samping seperti yang disebutkan.¹⁵ Subjek tersebut memiliki riwayat urtikaria akibat tekanan dan mengalami urtikaria setiap episode tindakan. Diduga urtikaria yang terjadi merupakan akibat tekanan pada saat melakukan tindakan *microneedling*, bukan akibat PM-AMSC. Jika disebabkan PM-AMSC, maka kejadian efek samping yang semakin berat akan terjadi setelah episode-episode tindakan berikutnya. Seluruh subjek penelitian ini tetap menjalani prosedur tindakan hingga selesai sesuai jadwal yang ditentukan.

Tingkat kepuasan subjek penelitian diukur, dan didapatkan dua subjek merasa tidak puas, sedangkan 10 subjek merasa puas. Selain sebagai pengantar obat transdermal, secara teori tindakan *microneedling* juga memiliki efek peremajaan melalui induksi kolagen atau *percutaneous collagen induction* (PCI).¹³ PM-AMSC juga memiliki efek peremajaan dari faktor sekresi melalui aktivasi fibroblas dermis dan menghambat melanogenesis. Secara subjektif subjek merasa puas karena merasakan adanya perbaikan pada wajah setelah mengikuti penelitian, namun subjek yang merasa tidak puas secara subjektif merasakan tidak ada perubahan pada wajahnya. *Follow up* yang lebih lama mungkin dapat memberikan penilaian tingkat kepuasan yang berbeda.

Simpulan penelitian ini adalah *microneedling* dan PM-AMSC dapat memperbaiki gejala *photoaging* terbukti dengan menurunnya tingkat pori, kerutan, dan *spot* pigmentasi. Terapi ini bekerja dengan memperbaiki kerusakan jaringan termasuk peremajaan kulit melalui mekanisme parakrin kompleks disamping efek seluler langsungnya. Penelitian ini masih memiliki kekurangan dan keterbatasan, sehingga di masa mendatang diharapkan adanya pengembangan penelitian eksperimental analitik mengenai terapi dan sampel yang lebih banyak.

KEPUSTAKAAN

1. Lokakarya satu hari lansia dan penuaan penduduk Indonesia. 2015. [diakses 10 Juni 2016]. Diunduh dari: URL: <http://surveymeter.org/event/16/lokakarya-satu-hari-lansia-dan-penuaan-penduduk-indonesia#>
2. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Psychological and social implications of aging skin: normal aging and the effects of cutaneous disease. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, editors. Textbook of aging skin.

- Verlag Berlin Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 949-57.
3. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet. *N Engl J Med* 1997; 337:1419-1429.
 4. Lee HJ, Lee EG, Kang S, Sug JH, Chung HM, Kim DH. Efficacy of microneedling plus human stem cell conditioned medium for skin rejuvenation: a randomized, controlled, blinded split-face study. *Ann Dermatol* 2014; 26: 584-92.
 5. Insausti CL, Blanquer M, Bleda P, Iniesta P, Majado MJ, Castellanos G, et al. The amniotic membrane as a source of stem cell. *Histol Histopathol* 2010; 25: 91-98.
 6. Schmid D. Stimuli for skin stem cells for real skin rejuvenation. *Anti-aging & beauty inside* 2009: 26-28.
 7. Cosmetic surgery national bank data statistics. The american society for aesthetic plastic surgery; 2015.
 8. Durai PC, Thappa DM, Kumari R, Malathi M. Aging in elderly: chronological versus photoaging. *Indian J Dermatol* 2012; 57(5): 343-352.
 9. Marionnet C, Tricaud C, Bernerd F. Exposure to non-extreme solar UV daylight: spectral characterization, effects on skin and photoprotection. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 1-23.
 10. Green AC, Hughes MCB, McBride P, Fourtanier A. Factors associated with premature skin aging (photoaging) before the age of 55: a population-based study. *Dermatology* 2011; 222: 74-80.
 11. Chung JH. Photoaging in asians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 109-121.
 12. Rantam FA, Purwati, Candra B, Susilowati H, Hendrianto E, Ferdiansyah D, et al. Potential resources of differentiated human adipose, amnion membrane and placenta mesenchymal stem cell to generate neuron unduced with EGF, FGF, PDGF and forskolin. *Proceeding International Stem Cell Management and Technology*. 2015. Naresuan University, Pitsanulock, Thailand.
 13. Majid I, Sheikh G. Microneedling and its applications in dermatology. *Dermatology* 2014.
 14. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2008. p. 414-30.
 15. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 11-29.