

# Media Medika Muda

Copyright©2016 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 1, Nomor 1

ISSN 1858-3318

Januari – April 2016

## ARTIKEL ASLI



### UJI BANDING MANFAAT KRIM ESTRIOL 0,1% DAN KRIM ASTAXANTHIN 0,1 % TERHADAP KERIPUT KULIT SUDUT MATA PADA PRIA

Dhega Anindita Wibowo<sup>1)</sup>, Diah Adriani Malik<sup>1)</sup>, E.S Indrayanti<sup>1)</sup>, Meilien Himbawani<sup>1)</sup>, R Sri Djoko Susanto<sup>1)</sup>, S Buditjahjono<sup>1)</sup>

#### COMPARISONS OF THE USE OF ESTRIOL 0,1% CREAM AND ASTAXANTHIN 0,1 % CREAM FOR TREATING CROW'S FEET IN MEN

#### ABSTRACT

**Background:** Wrinkle begins to appear on eye corners. This is considered to be a worrisome not only to women, but to men also. Outdoor daily activities without adequate protection from sunlight, and worsened by ozone layer thinning can cause early sign of skin aging. Skin wrinkle can be reduced by applying topical estriol and astaxanthin. The aim of the study was to compare the effectivity between estriol 0,1% cream and astaxanthin 0,1% cream in order to reduce crow's feet in men.

**Methods:** This was a clinical study of one group pre and post test design without blinding, involving 13 male subjects between 40-50 year-old with crow's feet. The effectivity between estriol and astaxanthin in order to reduce the amount and depth of crow's feet was compared. We visually measured the wrinkles by using skin surface replica made from gipsium. The amount and discrepancy of wrinkles' decreases was analyzed with Wilcoxon test. The categorial changes in matter of amount and depth was analyzed with  $\chi^2$  test, and Mc Nemar test was used to analyze categorial changes in amount and depth decrease of wrinkles since the beginning to the end of study.

**Results:** The decreasing of wrinkles amount on crow's feet applied with estriol 0,1% was not statistically significant, compare to astaxanthin 0,1% part. The percentage of wrinkles amount decrease in estriol and astaxanthin side was significantly different. We found that the changing of wrinkles depth score on estriol and astaxanthin side was statistically significant, but the wrinkles depth score decrease and distribution of responsive category of depth score in both sides was not significantly different.

**Conclusion:** Astaxanthin 0,1% cream is more effective in decreasing amount and depth of men's crow's feet, compared to estriol 0,1%.

**Keywords:** estriol, astaxanthin, amount and depth of crow's feet, men

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Aktivitas sehari-hari yang tinggi di luar rumah tanpa perlindungan terhadap sinar matahari yang adekuat ditambah penipisan lapisan ozon dapat menimbulkan penuaan kulit dini. Salah satu cara mengurangi keriput dapat menggunakan estrogen dan astaxanthin topikal. Penelitian ini untuk membandingkan efektivitas pemberian krim estriol 0,1% dan krim astaxanthin untuk mengurangi keriput kulit sudut mata pada pria.

**Metode:** Uji klinis *one group pre and post test design* tanpa *blinding*, melibatkan 13 subyek pria usia 40–50 tahun dengan keriput kulit pada sudut mata. Jumlah dan kedalaman keriput kulit sudut mata dibandingkan, pengukuran dengan metode replika gips dan dinilai secara visual. Jumlah dan perbedaan penurunan jumlah keriput sudut mata dianalisis dengan uji *Wilcoxon*, perbedaan kategori penurunan jumlah dan kedalaman keriput dengan uji  $\chi^2$ , perubahan kategori penurunan jumlah dan kedalaman keriput awal sampai akhir penelitian dianalisis dengan uji *Mc Nemar*.

**Hasil:** Penurunan jumlah keriput pada estriol 0,1% adalah tidak bermakna, sedangkan pada astaxanthin 0,1% adalah bermakna, dan perbedaan persentase penurunan jumlah keriput antara estriol dengan astaxanthin adalah bermakna. Perubahan skor kedalaman keriput pada estriol dan astaxanthin adalah bermakna, namun penurunan skor kedalaman keriput serta distribusi kategori responsif antara kedua sisi adalah tidak berbeda bermakna.

<sup>1)</sup>Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Simpulan:** Krim astaxanthin 0,1% lebih efektif menurunkan jumlah dan kedalaman keriput sudut mata pada pria dibanding estriol 0,1%.

**Kata kunci:** estriol, astaxanthin, jumlah dan kedalaman keriput kulit sudut mata, pria

## PENDAHULUAN

Setiap manusia hidup pasti akan mengalami proses menua, hal ini terjadi karena adanya kemunduran fungsi organ-organ tubuh termasuk kulit.<sup>1</sup> Salah satu bentuk penuaan kulit yang tampak adalah munculnya kerutan-kerutan halus di daerah sekitar sudut mata. Pada pria secara umum keriput ini sering tidak atau kurang diperhatikan. Namun demikian pada mereka yang aktivitasnya sering berhubungan dengan orang banyak, tampil di depan umum, hal ini dapat menjadi masalah.

Pada saat ini berbagai cara telah dilakukan untuk mengatasi keriput kulit pada wajah seperti pemberian obat topikal, oral, suntikan, laser, dan lain-lain. Terapi topikal dirasa lebih aman dan diminati pasien karena pertimbangan praktis dan biaya yang relatif murah. Pemberian estrogen topikal telah diteliti oleh Tan ST, dapat memperbaiki kerut pada sudut mata, elastisitas dan kelembaban kulit pada wanita dalam kategori sedang.<sup>2</sup>

Efek fotobiologik sinar UV (UVA dan UVB) pajanan sinar matahari dapat menghasilkan radikal bebas. Untuk mengatasi radikal bebas tersebut, dapat diberikan antioksidan,<sup>3</sup> salah satunya adalah astaxanthin.<sup>4</sup>

Pemberian estrogen topikal telah diteliti dapat memperbaiki keriput pada wanita, karena dapat meningkatkan turgor kulit dan produksi kolagen serta mengurangi kedalaman keriput. Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya adalah uji klinis manfaat krim estriol 0,1% untuk mengurangi keriput kulit sudut mata pada wanita (Tan ST, 1999).<sup>2</sup> Sedangkan uji klinis manfaat krim estriol 0,1% maupun astaxanthin pada pria belum pernah dilakukan. Pada pria pemberian krim estrogen diharapkan dapat pula memberikan efek positif. Penelitian dengan subjek manusia, Seki *et al* (2001) menggunakan astaxanthin topikal, menunjukkan pengurangan kerutan yang signifikan pada bagian bawah mata.<sup>4</sup> Penelitian oleh Yamashita (2006) dengan subjek wanita dengan berbagai tipe kulit dengan astaxanthin topikal didapatkan perbaikan kondisi kulit secara signifikan termasuk pengurangan kerutan.<sup>5</sup>

Keriput merupakan perubahan konfigurasi permukaan kulit yang berupa lipatan atau kerut halus pada kulit, paling sering ditemukan pada kulit wajah dan tangan, dan akan bertambah banyak seiring bertambahnya usia.<sup>6,7</sup> Makrorelief permukaan kulit mencerminkan perubahan pada jaringan konektif, terutama serabut elastin pada dermis bagian atas.<sup>7</sup> Pada usia mulai sekitar 30 tahun, pada serabut elastin akan terjadi perubahan struktural yang makin bertambah seiring waktu, meski diberikan perawatan dan perlindungan kulit.<sup>7,8</sup> Keriput dapat diakibatkan berbagai kondisi sebagai berikut:<sup>7-9</sup> proses menua secara fisiologis, paparan kronik sinar matahari terutama pada daerah wajah yang menunjukkan mimik/ekspresi, dan stres mekanik pada kulit.

Pada kulit keriput terjadi hal-hal berikut<sup>10</sup> : epidermis makin menipis, kemampuan barrier repair dan elastisitas yang menurun sehingga timbul garis keriput halus, serabut elastin terdegradasi dan tergantikan oleh deposit besar elastin yang tidak teratur jauh di dalam dermis sehingga menyebabkan kehilangan kemampuan kulit untuk kembali ke keadaan semula setelah terjadi distorsi, serabut kolagen menjadi kurang terorganisasi dan kolagen mengalami perubahan kimia yang dapat mengurangi fleksibilitas mekanisnya, terjadi perubahan komposisi glikosaminoglikan, dimana pada kulit yang terpapar sinar matahari kronik terdapat peningkatan glikosaminoglikan sulfat (versican) selain tipe lain (decorin) sehingga mempengaruhi kemampuan dermis untuk menyimpan air, dan lapisan lemak subkutan berkurang ketebalannya.

Faktor lain penyebab keriput adalah kontraksi otot. Bila dermis telah mengalami degradasi dan pelonggaran, maka kontraksi otot akan menimbulkan keriput yang menetap meskipun dalam keadaan pasif, bahkan saat tidur.<sup>8</sup>

Kligman membagi keriput menjadi 3 tipe:<sup>7</sup> *linear (frown lines, crow's feet, marionett)*, *crinkling (abdomen, pantat, lengan sebelah dalam)*, *glyphic (pipi, tengkuk)*.

Proses menua pertama kali terlihat pada daerah periorbita, sehingga penilaian keriput dapat dilakukan dengan mengukur permukaan kulit di

daerah dekat dan di bagian inferior kantung lateralis.<sup>11</sup> Beberapa teknik pengukuran keriput kulit digunakan untuk menilai kontur keriput kulit, dapat dengan metode non direk (*Skin Surface Replica/SSR, Skin Surface Profilometri/SSP, Stylus profilometri*), dan metode direk (Pengukuran dengan alat optikal, *Scanning* mikroskop elektron, *Spectrophotometric Intracutaneous analysis/SIA*).<sup>12</sup> Teknik pengukuran keriput kulit dalam penelitian ini akan menggunakan metode SSR dengan bahan gips. Pembuatan replika dapat menggunakan silikon atau gips. Replika yang dihasilkan merupakan replika negatif, yaitu bentuk berlawanan dari keriput asli pada kulit, dapat langsung dilihat dan dibandingkan secara visual dengan mata telanjang untuk menilai perbaikan keriput sebelum dan sesudah terapi.<sup>12</sup>

Tindakan preventif untuk menghambat proses penuaan:<sup>13,14</sup> menghindari paparan langsung sinar matahari antara jam 10.00–14.00, menggunakan tabir surya, perawatan kulit dengan kosmetik seperti bahan pembersih kulit berbahan dasar minyak, menggunakan pelembab kulit. Menghindari penggunaan pembersih berbahan dasar alkohol dan sabun yang berlebihan, menghindari polusi udara seperti asap knalpot kendaraan, asap rokok, freon, menghindari atau mengurangi kontak dengan bahan-bahan kimia eksogen, mengurangi atau menghilangkan stres, kebiasaan merokok, minum minuman beralkohol, kopi, dan lain-lain.

Terapi untuk mengurangi/menghilangkan tanda-tanda penuaan kulit dapat dilakukan secara terapi medis maupun tindakan bedah:<sup>14</sup> obat topikal (AHA, BHA, retinoid, estrogen, melatonin, tabir surya fisik dan kimiawi, vitamin C dan E, ekstrak teh hijau, *growth factor* (TGF- $\beta$ ), astaxanthin), pengelupasan kimiawi dengan menggunakan AHA dan BHA, asam trikloroasetat (TCA), fenol, formula Jessner, injeksi (kolagen, BOTOX, asam hialuronat, implan permanen (*Polymethylmethacrylat (PMMA), hydroxyapatite, Gore Tex*)), terapi sulih hormon dengan hormon estrogen, *growth hormon*, blefaroplasti, *brow-lift, face-lift, resurfacing* dengan mikrodermabrasi atau dermabrasi, laser, alat dengan radiofrekuensi untuk merangsang pembentukan kolagen, laser, dan fotobiomodulasi atau *low level light therapy*.

Hormon estrogen termasuk hormon steroid yang diproduksi oleh ovarium, korteks kelenjar

adrenal, testis dan plasenta.<sup>15</sup> Estrogen disintesis dari kolesterol dipengaruhi oleh *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan asetil koenzim A.<sup>15,16</sup> Ada 6 jenis estrogen, yaitu  $\beta$  estradiol, estron dan estriol.<sup>17</sup> Estriol secara biologik merupakan estrogen yang lemah. Ketiga jenis estrogen tersebut diekskresikan melalui urin dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau glukuronat.<sup>17</sup>

Mekanisme kerja estrogen di kulit yaitu berikatan dengan reseptor estrogen yang berupa suatu protein terdapat pada organ-organ target seperti di alat reproduksi (serviks dan vagina), kelenjar payudara, hipofisis hipotalamus dan kulit.<sup>18</sup> Di kulit estrogen dapat dimetabolisme secara aktif oleh sel-sel target seperti fibroblast, keratinosit-keratinosit basal dan melanosit dimana sel-sel tersebut bersifat estrogen dependen.<sup>18,19</sup>

Estrogen secara langsung dan tidak langsung terlibat dalam aktivitas sel-sel epidermis (epidermopoetik) dan fibroblast. Apabila terjadi defisiensi estrogen akan dapat terjadi percepatan degenerasi kulit berupa atrofi epidermis, sel-sel sebacea, penurunan vaskularisasi dermal. Penurunan estrogen juga dapat mempengaruhi polimerisasi kolagen sehingga terjadi percepatan degradasi kolagen, sementara sintesis kolagen juga dapat berkurang, sehingga ketebalan kulit dan mukosa berkurang,<sup>17,20</sup> kulit terlihat kering, kasar, keriput, bersisik, dan kendur dengan lipatan kulit yang jelas.<sup>21</sup>

Estrogen dapat diberikan secara oral, intramuskuler, subkutan, implan, skin patches, gel, dan krim.<sup>22,23</sup> Hampir semua sediaan estrogen mudah diabsorpsi dengan baik oleh saluran pencernaan, mukosa, dan melalui kulit yang utuh.<sup>15-24</sup> Di Inggris jenis yang diizinkan diberikan secara topikal adalah estradiol, estriol dan estron. Kadar estradiol dan estriol pemberiannya tidak dibatasi, namun estron dibatasi maksimal 0,004%.<sup>24</sup>

Penelitian sebelumnya yang menggunakan krim estriol untuk mengurangi keriput kulit sudut mata pada wanita pada tahun 1996 oleh Tan ST, disimpulkan bahwa pemberian krim estriol 0,1% selama 12 minggu untuk wanita pramenopause yang berumur antara 46–49 tahun dapat memperbaiki kerut pada sudut mata, elastisitas kulit dan kelembaban kulit dalam kategori sedang (32,54%), tanpa adanya efek samping sistemik maupun lokal, dengan perbedaan yang bermakna.<sup>2</sup>

Dalam plasma, estrogen secara reversibel

berikatan dengan *sex hormone binding globulin* (SHBG),  $\beta$ -globulin, dan, dalam derajat yang lebih rendah dengan albumin. Kerja estrogen dimediasi dengan cara berikatan dengan reseptor estrogen nuklear spesifik (ERs), dimana faktor transkripsi ligand mampu terinduksi mengatur ekspresi gen target setelah berikatan hormon. Terdapat 2 subtype ERs: *estrogen receptor  $\alpha$*  (ER $\alpha$ ) dan *estrogen receptor  $\beta$*  (ER $\beta$ ).<sup>25</sup> ER $\beta$  terdapat pada fibroblas di lapisan dermis, dan fibroblas berfungsi mensintesis kolagen, asam hialuronat, elastin, dan komponen matriks ekstraseluler. Kolagen berfungsi menjaga kekuatan struktur kulit, elastin menjaga elastisitas, dan asam hialuronat berperan dalam memelihara kandungan air pada kulit.<sup>26</sup>

Estrogen adalah hormon yang diperlukan oleh pria namun bila terlalu berlebihan dapat menyebabkan masalah kesehatan. Efek yang paling berbahaya dari estrogen yang berlebihan dan testosteron yang terlalu sedikit adalah peningkatan risiko serangan jantung atau stroke. Kadar estrogen yang tinggi juga dianggap terlibat dalam penyebab benign *prostatic hypertrophy* (BPH). Kadar estrogen normal pria adalah 12–34 pikogram per ml darah.<sup>27</sup>

Pada pria estrogen berasal dari androgen yang bersirkulasi. Aromatisasi dari androgen C19, testosteron dan androstenedion, berturut-turut membentuk estradiol dan estron, adalah langkah kunci dalam biosintesis estrogen, yang dikontrol oleh enzim aromatase. Peran estrogen pada pria belum sepenuhnya dipahami dengan baik, meski demikian mulai ada pandangan terhadap peran estrogen pada tulang dan sistem kardiovaskuler. Pemberian estrogen pada pria masih sangat terbatas, dimana untuk jalur per oral, *Food and Drug Administration Amerika* (FDA) menyarankan asupan maksimal yang aman adalah setara 1% angka produksi harian dari hormon relevan pada anak prapubertas.<sup>28</sup> Pemberian estrogen topikal pada pria belum ada pedoman khusus.

Estrogen dapat memberikan efek yang positif: mengurangi risiko fraktur karena osteoporosis, menurunkan risiko kanker kolon, memperbaiki otot-otot pelvis, memperbaiki kelainan kulit seperti ukuran pori yang mengecil, perataan keriput, perbaikan vaskularisasi, dan elastisitas kulit. Efek negatif estrogen : pembesaran dan pengencangan dada, nyeri kepala migrain, perut kembung, mual, meningkatkan trigliserid, iritasi kulit pada tempat aplikasi topikal, kloasma, urtikaria.<sup>29</sup>

Astaxanthin merupakan suatu karotenoid, diklasifikasikan sebagai *xanthophyll*, yang berarti "daun kuning".<sup>30</sup> Astaxanthin dapat ditemukan dalam mikroalga, *yeast*, ikan salmon, ikan trout, krill, udang, *crayfish* (lobster air tawar), krustasea, dan bulu dari burung tertentu. Sumber alami utama astaxanthin salah satunya adalah *Haematococcus pluvialis* (mikroalga), yang mengandung astaxanthin dalam kadar tertinggi di alam lebih dari 40 gram per kilo dalam biomassa kering.<sup>42</sup> Astaxanthin sintetis dibuat dari campuran stereoisomer, merupakan sintetis dari isophorone, *cis-3-methyl-2-penten-4-yn-1-ol* dan C<sub>10</sub>-dialdehyde simetris, dan lebih banyak digunakan secara komersial untuk akuakultur.<sup>31</sup>

Astaxanthin mempunyai kapasitas sebagai antioksidan 100–500 kali daripada Vitamin E dan 10 kali daripada beta-karoten.<sup>31-34</sup> Manfaat primer saat ini bagi manusia adalah sebagai suplemen makanan. Penelitian menunjukkan bahwa dengan kemampuan aktivitas astaxanthin sebagai antioksidan yang poten, maka dapat memberikan keuntungan dalam mengatasi penyakit-penyakit kardiovaskuler, imun, peradangan dan neurodegeneratif. Penelitian juga mendukung asumsi bahwa astaxanthin dapat melindungi jaringan tubuh dari kerusakan oksidatif.<sup>35</sup>

Pengamatan lebih dekat pada mekanisme kerja mengungkapkan bahwa faktor-faktor tersebut menyebabkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan yang kemudian tertimbun di kulit dan mengakibatkan kerusakan pada tingkat seluler. Penelitian menunjukkan bahwa astaxanthin alami dari *Haematococcus* mikroalga merupakan karotenoid kuat yang dapat menembus kulit dan melindungi setiap lapis kulit dari kerusakan akibat ROS.<sup>35</sup>

## TUJUAN

Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian krim estriol 0,1% dan krim astaxanthin untuk mengurangi keriput kulit sudut mata pada pria.

Tujuan khusus penelitian adalah untuk:

- Menganalisis keriput kulit sudut mata sebelum dan sesudah pemberian krim estriol 0,1% pada pria.
- Menganalisis keriput kulit sudut mata sebelum dan sesudah pemberian krim astaxanthin pada



- pria.
- c. Mengetahui ada tidaknya perbedaan efektivitas antara pemberian krim estriol 0,1% dengan krim astaxanthin pada pria.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis *one group pre and post test design* tanpa *blinding*. Penelitian dilakukan di lingkungan FK Undip Semarang. Penelitian dilaksanakan mulai bulan Juli 2012 sampai dengan September 2012.

Sampel penelitian ini adalah pria dengan keriput kulit sudut mata di lingkungan Undip Semarang yang memenuhi kriteria sebagai berikut: usia 40-50 tahun, terdapat keriput pada sudut mata. Sedangkan kriteria eksklusi adalah : merokok, terdapat riwayat kelainan fungsi hati (sakit kuning), tanda-tanda hiperestrogenisme (ginekomastia, mikropenis), dan sensitif terhadap pemakaian obat topikal terutama daerah wajah.

Pengambilan sampel dengan *consecutive sampling* yaitu berdasarkan kedatangan subyek penelitian pada peneliti, lalu penderita yang sesuai dengan kriteria penelitian akan digunakan sebagai subyek penelitian. Besar sampel yang diperlukan dan terkumpul adalah 13 orang.

Data umur, pekerjaan, agama, pendidikan, pemakaian tabir surya, durasi diluar ruangan, kebiasaan merokok dikumpulkan dengan kusioner yang telah disiapkan sebelumnya.

Jumlah dan kedalaman keriput dilakukan pengukuran dan penilaian dengan pembuatan replika keriput menggunakan gips dan foto, dilakukan pada minggu ke-0, ke-6 dan ke-12.

Krim estriol 0,1% dibuat dengan bahan dasar tablet estriol 1mg/100 mg kemudian diformulasi menjadi krim, krim astaxanthin 0,1% dibuat dengan bahan dasar kapsul 4mg/200mg kemudian diformulasi menjadi krim. Estriol 0,1% diaplikasikan 2 kali sehari (pagi dan malam) pada keriput kulit sudut mata sebelah kanan, sedangkan astaxanthin 0,1% diaplikasikan 2 kali sehari (pagi dan malam) pada keriput kulit sudut mata sebelah kiri. Pada pagi hari setelah pengaplikasian keduanya dipakai tabir surya SPF 15, lalu tabir surya diulang siang harinya. Hal ini dilakukan setiap hari selama 12 minggu.

Pembacaan replika gips dan foto secara visual dilakukan oleh peneliti dan pembaca kedua untuk

menilai adakah penurunan jumlah dan kedalaman keriput pada masing-masing sisi sudut mata. Hasil kesesuaian antara peneliti I dan II adalah amat baik, dengan koefisien *agreement* >0,8 dimana peneliti II sudah diberikan petunjuk dan pelatihan sebelumnya.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penelitian ini melibatkan 13 orang pria yang memenuhi kriteria inklusi.

Evaluasi jumlah keriput dan kedalaman keriput dilakukan selama 3 kali yaitu ke-1 pada awal penelitian (hari ke-0), evaluasi ke-2 pada pertengahan minggu ke-6 dan ke-3 pada akhir minggu ke-12.

Pada tabel 2 tampak saat evaluasi ke-1 (awal penelitian) rerata jumlah keriput sudut mata sisi kanan adalah sama dengan yang sisi sebelah kiri. Hasil uji statistik juga menunjukkan perbedaan rerata jumlah keriput sudut mata sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah tidak berbeda

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian

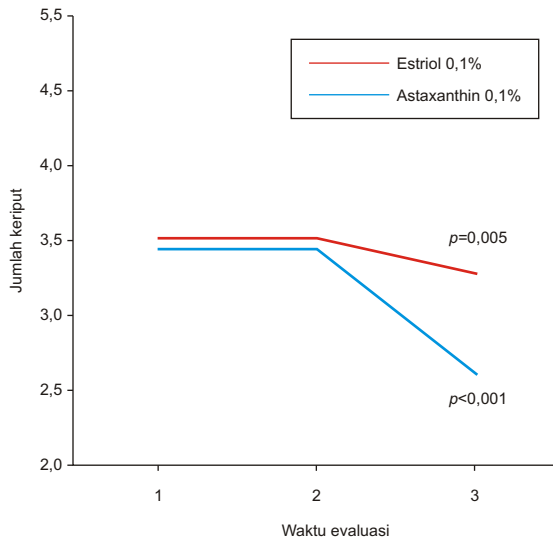
Karakteristik	Rerata ± SB (min-maks)	n (%)
Umur (tahun)	46,0 ± 4,00 (40-50)	-
Tingkat pendidikan		
Sekolah Dasar	-	0 (0,0%)
Sekolah Menengah Pertama	-	0 (0,0%)
Sekolah Menengah Atas	-	12 (92,3%)
Sarjana	-	1 (7,7%)
Aktivitas kerja		
Sering di luar ruangan	-	9 (69,2%)
Sering di dalam ruangan	-	4 (30,8%)
Lama aktivitas di luar ruangan per hari (jam)	3,3 ± 0,95 (1-4)	
Penggunaan tabir surya		
Tidak pernah	-	12 (92,3%)
Kadang-kadang	-	1 (7,7%)

SB=simpang baku

**Tabel 2.** Penilaian jumlah keriput sudut mata

Waktu evaluasi	Perlakuan		p*
	Estriol 0,1%	Astaxanthin 0,1%	
Ke-1	3,5 ± 0,97 (3-6)	3,5 ± 2,31 (2-5)	0,6
Ke-2	3,5 ± 0,97 (3-6)	3,5 ± 8,78 (2-5)	0,6
Ke-3	3,31 ± 0,85 (2-5)	2,6 ± 0,87 (1-4)	0,2

\*Uji Wilcoxon



**Gambar 1.** Jumlah keriput sudut mata pada sisi sudut mata yang mendapat estriol 0,1% (—) dan sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% (—).

**Tabel 3.** Persentase penurunan jumlah keriput sudut mata sisi yang mendapat estriol 0,1% dan astaxanthin 0,1% (n=13)

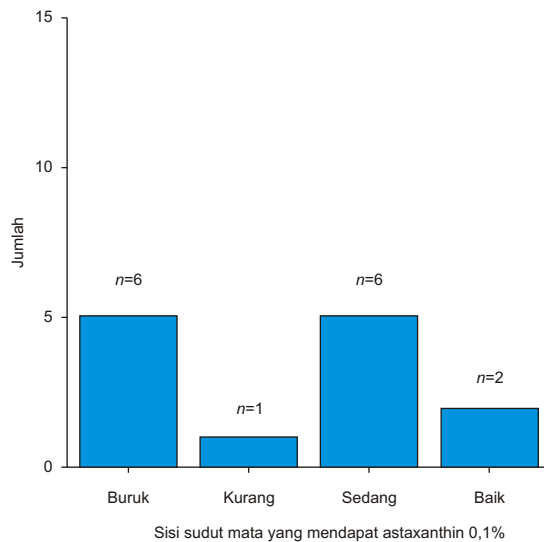
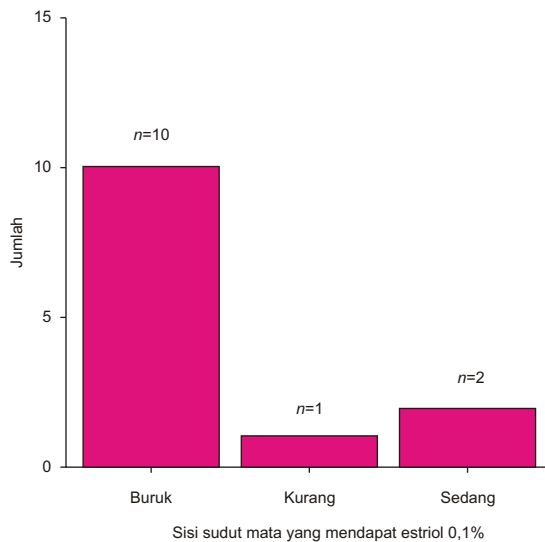
Sisi sudut mata	Rerata ± SB; Median (Min-Maks)
Estriol 0,1%	5,8 ± 11,48; 0 (0-33)
Astaxanthin 0,1%	23,2 ± 22,18; 25 (0-67)

p=0,01; Uji Wilcoxon

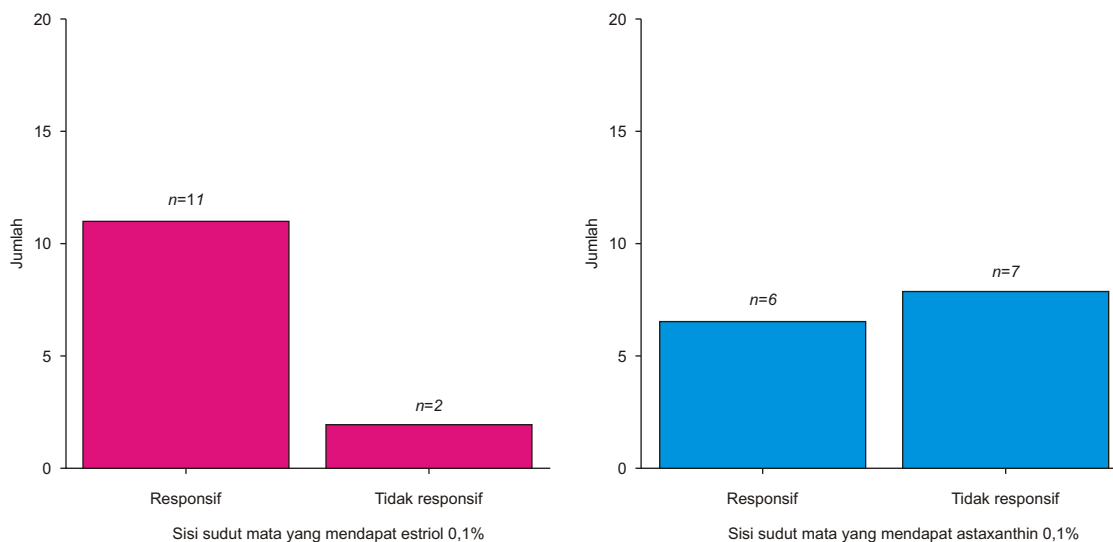
bermakna dengan yang mendapat astaxanthin 0,1% (p=0,6). Hal yang sama juga dijumpai pada evaluasi ke-2 (pertengahan 6 minggu penelitian) yaitu jumlah keriput sisi sudut mata yang mendapat estriol 0,1% adalah sama dengan yang mendapat astaxanthin 0,1%. Hasil uji statistik juga menunjukkan rerata jumlah keriput sudut mata sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah tidak berbeda bermakna dengan yang mendapat astaxanthin 0,1% (p=0,6). Pada evaluasi ke-3 tampak jumlah keriput sudut mata sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% adalah lebih sedikit dibanding dengan yang mendapat estriol 0,1%. Pada sisi sudut mata yang mendapat astaxanthin 0,1% rerata jumlah keriput adalah 2,6±0,87 dengan jumlah keriput paling sedikit adalah 1 dan terbanyak adalah 4 keriput. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan jumlah keriput sisi sudut mata yang mendapat astaxanthin 0,1% dengan yang mendapat estriol 0,1% adalah bermakna (p=0,02).

Perubahan jumlah keriput mulai saat awal penelitian sampai dengan akhir penelitian ditampilkan pada gambar 1.

Pada gambar 1 saat evaluasi ke-1 dan evaluasi ke-2 jumlah keriput sudut mata sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah sama dengan yang mendapat astaxanthin 0,1%. Setelah evaluasi ke-2 pada kedua sisi tampak terjadi penurunan jumlah keriput sudut



**Gambar 2.** Kategori penurunan jumlah keriput sudut mata pada sisi yang mendapat estriol 0,1% (—) dan sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% (—)



**Gambar 3.** Kategori respon penurunan jumlah keriput sudut mata pada sisi yang mendapat estriol 0,1% (—) dan sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% (—)

mata, namun penurunan pada sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% tampak lebih besar dibanding yang mendapat estriol 0,1%. Hasil uji statistik dijumpai penurunan jumlah keriput pada sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah tidak bermakna ( $p=0,05$ ; uji *Friedman*), sedangkan pada sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% penurunan jumlah keriput sudut mata adalah bermakna ( $p<0,001$ ).

Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan persentase penurunan jumlah keriput antara sisi yang mendapat estriol 0,1% dengan sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% adalah bermakna ( $p=0,01$ ).

Pada sisi yang mendapat estriol 0,1 % sebagian besar yaitu 76,9% termasuk kategori buruk, sedangkan 7,7% termasuk kategori kurang dan 15,4% termasuk kategori sedang. Pada sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% kategori buruk dijumpai pada 38,5%, kategori kurang 7,7%, kategori sedang 38,5%, dan kategori baik 15,4%. Pada sisi yang mendapat estriol 0,1% besarnya penurunan maksimal hanya sampai derajat sedang, sedangkan pada sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% penurunan dapat mencapai derajat baik. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kategori penurunan jumlah keriput pada sisi yang mendapat estriol 0,1% dengan yang mendapat astaxanthin 0,1% ( $p=0,02$ ; uji  $\chi^2$ ).

Pada sisi sudut mata yang mendapat estriol sebagian besar yaitu 84,6% tidak responsif, hanya 15,4% saja yang termasuk kategori responsif. Pada

sisi sudut mata yang mendapat astaxanthin 0,1% sebagian besar yaitu 53,8% termasuk kategori responsif, sedangkan yang tidak responsif 46,2%. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan distribusi kategori respon penurunan jumlah keriput antara sisi yang mendapat estriol 0,1% dengan yang mendapat astaxanthin 0,1% adalah tidak bermakna ( $p=0,06$ ; Uji *Mc Nemar*).

Saat evaluasi ke-1 (awal penelitian) rerata skor kedalaman keriput sudut mata pada sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah sama dengan yang mendapat astaxanthin 0,1%. Hasil uji statistik juga menunjukkan saat evaluasi ke-1 perbedaan rerata kedalaman keriput sudut mata sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah tidak berbeda bermakna dengan yang mendapat astaxanthin 0,1% ( $p=0,6$ ). Pada evaluasi ke-2 tampak rerata skor kedalaman pada keriput sudut mata adalah sedikit lebih besar pada sisi yang mendapat estriol 0,1% dibanding sisi yang mendapat astaxanthin 0,1%, namun berdasarkan uji statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ( $p=0,3$ ). Pada evaluasi ke-3 tampak rerata skor

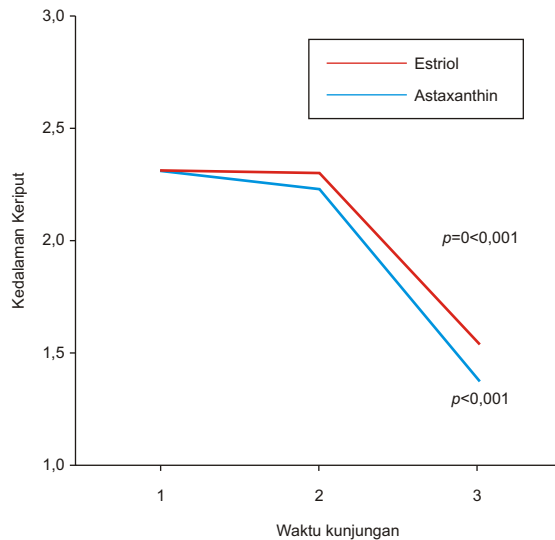
**Tabel 4.** Penilaian skor kedalaman keriput sudut mata

Waktu evaluasi	Sisi sudut mata		p*
	Estriol 0,1%	Astaxanthin 0,1%	
Ke-1	2,3 ± 0,48 (2-3)	2,3 ± 0,48 (2-3)	1,0
Ke-2	2,3 ± 0,48 (2-3)	2,2 ± 0,60 (1-3)	0,3
Ke-3	1,5 ± 0,66 (1-3)	1,4 ± 0,65 (1-2)	0,2

\*Uji *Wilcoxon*

kedalaman keriput sudut mata sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% lebih kecil dibanding sisi yang mendapat estriol 0,1%, namun hasil uji statistik juga menunjukkan perbedaan ini adalah tidak bermakna ( $p=0,2$ ).

Pada sisi yang mendapat estriol 0,1% dan yang mendapat astaxanthin 0,1% terjadi penurunan skor kedalaman keriput sudut mata. Hasil uji statistik menunjukkan perubahan skor kedalaman keriput sudut pada sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah



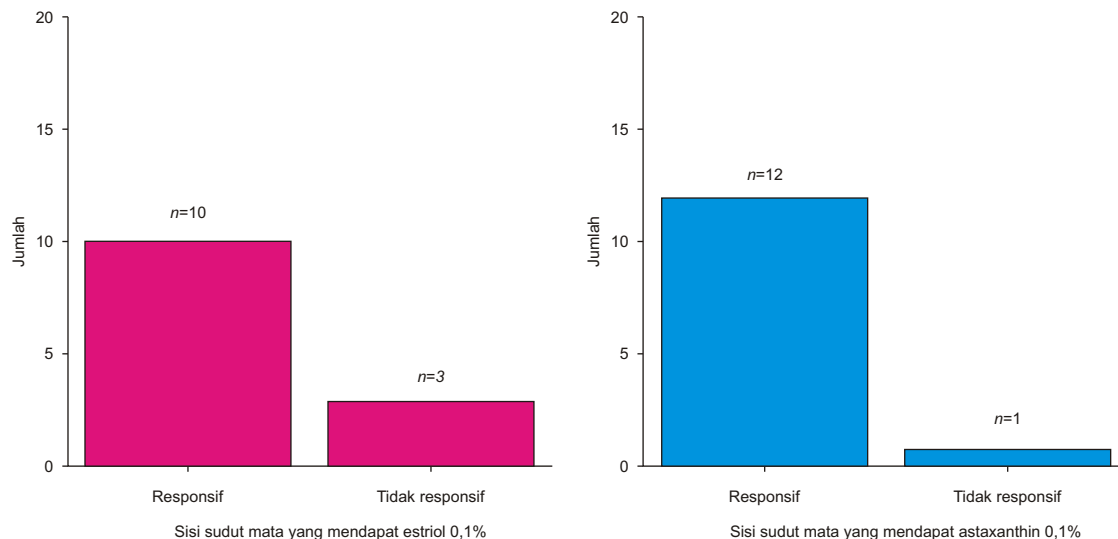
**Gambar 3.** Skor kedalaman keriput sudut mata pada sisi sudut mata yang mendapat estriol 0,1% (—) dan sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% (—).

bermakna ( $p < 0,001$ ; uji *Friedman*). Hal yang sama juga dijumpai pada sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% ( $p < 0,001$ ).

Rerata penurunan skor kedalaman keriput sudut mata pada sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah  $-0,8 \pm 0,43$  dengan penurunan skor kedalaman keriput sudut mata terkecil adalah 1 dan terbesar adalah 2. Pada sisi sudut mata yang mendapat astaxanthin adalah  $0,9 \pm 0,28$ , dengan penurunan terkecil dan terbesar adalah 1. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan penurunan skor kedalaman keriput sudut mata antara sisi sudut mata yang mendapat estriol 0,1% dengan yang mendapat astaxanthin 0,1% adalah tidak bermakna ( $p=0,2$ ).

Pada sisi yang mendapat estriol 0,1% penurunan kedalaman keriput sebagian besar yaitu 76,9% termasuk kategori responsif, sedangkan yang tidak responsif adalah 23,1%. Pada sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% sebagian besar yaitu sebanyak 92,3% termasuk kategori responsif dan 7,7% termasuk tidak responsif. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara distribusi kategori responsif antara sisi yang mendapat estriol 0,1% dengan yang mendapat astaxanthin 0,1% ( $p=0,5$ ).

Pemberian estrogen topikal telah diteliti dapat memperbaiki keriput pada wanita, karena dapat meningkatkan turgor kulit dan produksi kolagen serta mengurangi kedalaman keriput. Mekanisme



**Gambar 4.** Kategori respon penurunan kedalaman keriput sudut mata pada sisi yang mendapat estriol 0,1% (—) dan sisi yang mendapat astaxanthin 0,1% (—)



kerja estrogen di kulit yaitu berikatan dengan reseptor estrogen yang berupa suatu protein terdapat pada organ-organ target seperti di alat reproduksi (serviks dan vagina), kelenjar payudara, hipofisis hipotalamus dan kulit.<sup>18</sup> Estrogen secara langsung dan tidak langsung terlibat dalam aktivitas sel-sel epidermis (epidermopoetik) dan fibroblast. Apabila terjadi defisiensi estrogen akan dapat terjadi percepatan degenerasi kulit berupa atrofi epidermis, sel-sel sebacea, penurunan vaskularisasi dermal. Penurunan estrogen juga dapat mempengaruhi polimerisasi kolagen sehingga terjadi percepatan degradasi kolagen, sementara sintesis kolagen juga dapat berkurang, sehingga ketebalan kulit dan mukosa berkurang,<sup>17,20</sup> kulit terlihat kering, kasar, keriput, bersisik, dan kendor dengan lipatan kulit yang jelas.<sup>21</sup> Subyek penelitian ini adalah seluruhnya pria dengan umur antara 40-50 tahun, dimana kerutan pada umumnya sudah mulai dijumpai pada usia 40an, dan dibatasi pada umur 50 tahun karena pada umur di atas 50 tahun sudah mulai terjadi ketidakseimbangan hormon, dimana estrogen dapat tetap atau meningkat, sementara testosteron turun. Pembatasan umur 50 tahun karena dikhawatirkan akan terjadi efek samping negatif sehubungan dengan kadar estrogen pada pria cenderung meningkat pada umur tersebut ke atas.

Penurunan jumlah keriput pada sisi yang mendapat estriol 0,1% adalah tidak bermakna, penurunan maksimal hanya sampai derajat sedang, serta perubahan skor kedalaman keriput sudut mata adalah bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian estriol 0,1% topikal dapat mengurangi keriput sudut mata pada pria walaupun tidak sebaik pemberian astaxanthin 0,1%. Hal ini disebabkan keriput sudut mata pada pria bukan semata-mata karena defisiensi estrogen seperti pada wanita, melainkan juga faktor lingkungan lainnya seperti polusi udara akibat asap knalpot, asap rokok, sinar ultraviolet, dan sebagainya. Meskipun demikian penambahan estrogen dari luar pada pria tetap dapat membantu memperbaiki keriput dengan mekanisme penangkapan estrogen oleh reseptor ER $\beta$  yang terdapat pada fibroblas di lapisan dermis, kemudian terjadi sintesis kolagen untuk meningkatkan kekuatan struktur kulit, asam hialuronat untuk memelihara kandungan air pada kulit, elastin untuk menjaga elastisitas, dan

komponen matriks ekstraseluler.<sup>26</sup> Pada pria meskipun bukan hormon yang dominan, fungsi estrogen dalam kadar yang sesuai dapat menjaga kondisi kulit, sebagai penstabil *mood*, mengurangi jerawat, mengurangi kemungkinan penyakit jantung, mengurangi kebutakan, dan memperbaiki memori jangka pendek.<sup>29</sup> Efek samping negatif tidak ditemukan kemungkinan karena dosisnya cukup kecil (0,1%) dan jangka waktunya tidak terlalu lama (12 minggu).

Pada sisi sudut mata yang mendapat astaxanthin 0,1% penurunan jumlah keriput sudut mata adalah bermakna, penurunan maksimal dapat mencapai derajat baik, serta perubahan skor kedalaman keriput adalah bermakna. Faktor lingkungan seperti sinar matahari, ozon dan polutan lainnya dapat menurunkan ketahanan kulit dan menyebabkan kulit tampak lebih tua dari yang sesungguhnya, dimana faktor-faktor tersebut menyebabkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan. Kadar ROS yang tinggi dapat menyebabkan peroksidasi lipid pada stratum korneum yang menurunkan fungsi natural barrier, menimbulkan kerusakan pada matriks kolagen dan meningkatkan kadar *matrix metalloproteinase* (MMP) sehingga timbul kerutan dan berkurangnya elastisitas kulit. Subyek pada penelitian ini kebanyakan beraktivitas diluar ruangan dimana faktor-faktor lingkungan tadi dapat berpengaruh terhadap timbulnya keriput. Pemberian astaxanthin topikal dapat menangkap ROS di permukaan kulit yang dapat membantu mengurangi kehilangan kelembaban dan menjaga kulit tetap halus, mengurangi peradangan yang diinduksi UVB kemungkinan melalui jalur NF-kB kinase dependen, meminimalisasi efek ROS yang merusak matriks kolagen dan meningkatkan kadar *matrix metalloproteinase* (MMP).<sup>35</sup> Pemberian astaxanthin topikal yang bersifat antioksidan dan tabir surya pada pagi dan siang hari dapat makin memaksimalkan efek terhadap pengurangan keriput sudut mata.

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan pemberian krim astaxanthin 0,1% lebih efektif untuk menurunkan jumlah dan kedalaman keriput sudut mata pada pria dibanding pemberian estriol 0,1%, didasari oleh hal sebagai berikut:

1. Pemberian krim estriol 0,1% selama 12 minggu dapat menurunkan jumlah keriput kulit sudut mata pada pria sebagian besar dalam kategori tidak responsif, dan mengurangi kedalaman keriput dalam kategori responsif.
2. Pemberian krim astaxanthin 0,1% selama 12 minggu dapat menurunkan jumlah keriput kulit sudut mata pada pria sebagian besar dalam kategori responsif dan mengurangi kedalaman keriput dalam kategori responsif.
3. Penurunan jumlah dan kedalaman keriput sudut mata pria pada sisi yang mendapat krim astaxanthin 0,1% lebih besar dibanding sisi yang mendapat krim estriol 0,1% selama 12 minggu

### SARAN

Diusulkan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan jangka pemberian yang lebih panjang dengan dosis yang lebih besar. Untuk pengurangan keriput sebaiknya digunakan astaxanthin daripada estriol, karena estriol termasuk hormon yang dikhawatirkan dapat menimbulkan efek negatif bila diberikan terlalu lama pada pria seperti ginekomastia, peningkatan trigliserid dan sebagainya. Kriteria eksklusi seperti hiperestrogenisme, selain pemeriksaan fisik sebaiknya dilakukan juga pemeriksaan penunjang lainnya untuk lebih mengetahui keadaan penderita yang sebenarnya. Desain penelitian juga sebaiknya secara *blinding*, menggunakan metode dan instrumen ukur yang lebih canggih.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Millington GWM, Graham-Brown RAC. Skin and skin disease throughout life. In : Burn ST, Breathnach S, Cox N, Griffith C eds. Rook's Textbook of Dermatology, 8th ed, Wiley-Blackwell Publishing, Chicester UK, 2010 :8.21-8.22
2. Sukmawati TT. Uji klinis manfaat krem estriol 0,1 % terhadap kulit keriput di sudut mata pada wanita usia pramenopause. Tesis. IP Kulit dan Kelamin FK UNDIP, Semarang, 1999
3. Anonymous. Antioxidant. Available at <http://en.wikipedia.org/wiki/Antioxidant> . Cited July 2009
4. Seki T, Sueki H, Kohno H, Suganuma K, Yamashita E. Effects of astaxanthin from haematococcus pluvialis on humanskin. *Fragrance J* 2001; 12:98-103.
5. Yamashita, E. The Effects of a Dietary Supplement Containing Astaxanthin on Skin Condition. *Carotenoid Science* 2006; 10:91-95.
6. Trelles MA. Phototherapy in anti aging and its photobiological basic : a new approach to skin rejuvenation. *J Cos Dermatol* 2006; 5: 87-91
7. Kligman AM, Zeng P, Lavker RM. The anatomy and pathogenesis of wrinkles. *Br J Dermatol* 1995; 113 :37-42
8. Leveque JL. Non invasive measurement on photoage skin. In : Gilchrest BA ed. *Photodamage*. Oxford : Blackwell Science Inc., 1995; 185-99
9. Lavker RM. Cutaneous aging : Chronologic versus photoaging. In : Gilchrest BA ed. *Photodamage*. Oxford : Blackwell Science Inc., 1995; 124-31
10. Scott I, Green MR. The human periorbital wrinkle. In : Baran R, Maibach HI, eds. *Textbook of cosmetic dermatology*. 3rd ed. New York : Taylor and Francis. 2005; 277-8
11. Griffith CEM. The clinical identification and quantification of photodamage. *Br J Dermatol* 1992; 127 (Suppl 41) :37-42
12. Hatzis J. The wrinkle and its measurement-A skin surface Profilometric method. *Micron* 2004; 33(3):201-19.
13. Yaar M, Gilchrest BA. Aging of skin. In : Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller S, Leffel DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2011; 109 : 1213-24
14. Rao J, Goldman MP, Gold MH. Skin rejuvenation. Dalam : Goldman MP, Dover JS, Murad A, eds. *Procedures in cosmetic dermatology : Photodynamic therapy*. Philadelphia, Elseviers Inc., 2005; 101-15
15. Suherman SK. Estrogen, anti estrogen, progestin dan kontrasepsi hormonal. Dalam : Ganiswara SG, Setiabudi R, Suyatna FD, dan Purwastyastuti ed. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 4. Jakarta : Gaya baru, 1995; 439-55.
16. McLachlan RI, Clure NM, Healy DL, and Burger HG. The Ovary : basic principles and concepts. In : Felig F, Baxter JD, and Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1995; 1016-52.
17. Kenemans P, Barentsen R, and Van de WM. *Practical HRT*. Medicom, Europe BV, 1995; 1-91.
18. Timiras LM. Aging of the skin and connective tissue. In : Timiras P, ed. *Physiological basis of aging and geriatrics*. USA : Mac Millan Publishing Co, 1988; 10 : 371-191.
19. Beylot C. Menopause, skin and cosmetology. In : Baran R and Maibach HI, eds. *Cosmetic dermatology*. London : Martin Dunitz Ltd, 1994; 333-9.
20. Kane RL, Joseph G, Ouslander, and Abrass T. Clinical implications of the aging process. In : Kane RL. *Essentials of clinical geriatri*. 3rd ed. USA : McGraw-Hill, Inc. 1994; 1-43.
21. Kosasih A. Kulit menua. Dalam : Marsetio M dan Tjokronegoro A, ed. *Kelanggengan usia lanjut*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI. 1997; 47-56.
22. Gambrell RD. Hormonal therapy. Dalam : Greenblatt RB, Mahesh VB, and Gambrell RD, eds. *The cause and management of hirsutism*. USA : The Parthenon Publishing Group, 1987; 137-45.
23. Glenville M. What are the symptoms of the menopause?. In : *Natural alternatives to HRT*. London : Kyle Cathie Ltd, 1997; 11-14.
24. Reynolds JEF, Parfitt K, Parsons AV, and Sweetman SC, eds. Sex hormones. In : Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*. 29<sup>th</sup> ed. London : The Pharmaceutical Press, 1989 ; 1383-1415.
25. Vincenzo R, Bruno M, Matteo F, Elena V, Cesare C. Estrogens and male reproduction. 2005; Chapter 17. Available at <http://www.endotext.org/male/male17/male17.pdf>. Cited August 2009
26. Zaulyanov-Scanlan L. Hormones and aging skin. Dalam : Baumann L. *Cosmetic dermatology principles and practice*.

- 2<sup>nd</sup> ed. USA : McGraw-Hill, Inc. 2009; 5: 29-32.
27. Gonadal hormones. In : Deciphering diagnostic tests. Springhouse 2007.
  28. Aksglaede L, Juul A, Leffers H, Skakkebaek NE, *et al.* The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. Dalam : Human Reproduction Update, 2006; (12)4:341-49
  29. Estrogen effects on men. Tersedia online pada : <http://www.elderlyjournal.com/menopause/hormone-therapy/estrogen/Estrogen-Effects-In-Men.html>. Cited August 2009
  30. Astaxanthin (Molecule of the Month for September 2008). Available at <http://www.3dchem.com/molecules.asp?ID=450>. Cited July 2009
  31. Astaxanthin. Available at <http://en.wikipedia.org/wiki/Astaxanthin>. Cited August 2009
  32. Anti-aging technology, astaxanthin. Available at <http://www.skindna.com/anti-aging/astaxanthin.shtml>. Cited August 2009
  33. Antioksidan dan radikal bebas. Available at [http://www.chem-is-try.org/artikel\\_kimia/berita/antioksidan\\_dan\\_radikal\\_bebas](http://www.chem-is-try.org/artikel_kimia/berita/antioksidan_dan_radikal_bebas). Cited August 2009
  34. Astaxanthin for antioxidant health. Available at [http://www.beta-glucan-info.com/astaxanthin\\_facts.htm](http://www.beta-glucan-info.com/astaxanthin_facts.htm). Cited August 2009
  35. Attention cosmetic and personal care formulators! Available at <http://www.fujichemical.co.jp>. Cited August 2009

