ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Penunjang diagnosis dan terapi alternatif berbagai kasus kulit

Gambaran klinikopatologi KSB di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2018

Analisis faktor risiko reaksi kusta di rumah sakit rujukan tersier Indonesia tahun 2015-2020

Peran dermoskopi dalam diagnosis tinea kapitis

Cauliflower-like appearance cutaneous papilloma

Beberapa jenis fitoestrogen sebagai terapi penuaan kulit pada pascamenopause

Terapi alternatif reaksi kusta

Penggunaan telemedisin pada bidang dermatologi

Ekstrak *plant stem cell* sebagai antipenuaan kulit

MDVI	Vol. 48	No. 4	Hal. 154 - 208	Jakarta Okt 2021	ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Majalah Ilmiah Resmi Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI)

Volume 48 **Nomor 4, Oktober 2021**

ISSN 0216-0773

DA F TAR I S I

Editorial : Penunjang Diagnosis dan Terapi Alternatif Berbagai Kasus Kulit *Sri Linuwih SW Menaldi* 154

ARTIKEL ASLI

Gambaran Klinikopatologi Karsinoma Sel Basal di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2018 155 - 161
Eva Krishna Sutedja, Raden Yohana, Evania Yulianti Suwanto*

Analisis Faktor Risiko Reaksi Kusta: Studi Retrospektif di Rumah Sakit Rujukan Tersier Indonesia Tahun 2015-2020 162 - 167
M. Yulianto Listiawan, Natalia Tanojo, Cindy Fransisca, Putri Hendria Wardhani*

ARTIKEL KHUSUS

Peran Dermoskopi Dalam Diagnosis Tinea Kapitis 168 - 174
Dini Daniaty, Rhida Sarly Amalia, Sandra Widaty*

LAPORAN KASUS

Cauliflower-Like Appearance Cutaneous Papilloma, Suatu Gambaran *Cutaneous Papilloma* yang Tidak Biasa 175 - 180
Duma Wenty Irene Sinambela, Remenda Siregar*

TINJAUAN PUSTAKA

Beberapa Jenis Fitoestrogen Sebagai Terapi untuk Penuaan Kulit pada Perempuan Pascamenopause 181 - 188
Mutiara Ramadhiani, Shannaz Nadia Yusharyahya, Rinadewi Astriningrum, Andon Hestiantoro*

Terapi Alternatif Reaksi Kusta 189 - 197
Stefani Reditya Anggraini, Prima Kartika Esti, Eka Komarasari*

Penggunaan Telemedisin pada Bidang Dermatologi 198 - 202
Jeffrey Giantoro, Fajar Waskito*

Ekstrak *Plant Stem Cell* Sebagai Antipenuaan Kulit 203 - 208
Arridha Hutami Putri, Nelva Karmila Jusuf*

Editorial

PENUNJANG DIAGNOSIS DAN TERAPI ALTERNATIF BERBAGAI KASUS KULIT

MDVI edisi IV tahun 2021 memuat delapan artikel dengan topik beragam, yaitu tentang penyakit kusta, keganasan pada kulit, penuaan kulit, mikosis superfisial, dan penggunaan telemedisin di bidang dermatologi. Selain menyampaikan data distribusi kasus kulit yang diperoleh dari studi retrospektif, aspek lain yang diulas yaitu mengedepankan penunjang diagnosis dan pilihan terapi alternatif dalam mengatasi kasus kulit.

Reaksi kusta merupakan masalah yang cukup rumit dalam tata laksana kusta, berkaitan dengan kejadian kambuhan dan ketergantungan dengan steroid. Topik kusta kali ini mengemukakan hasil telaah retrospektif mengenai faktor risiko terjadinya reaksi kusta disebuah rumah sakit rujukan tersier di Indonesia. Disimpulkan pada telaah tersebut, bahwa indeks bakteri lebih dari 3 + memiliki korelasi positif dengan kemunculan reaksi kusta. Artikel kedua merupakan telaah pustaka terkait dengan terapi alternatif pada reaksi kusta, seperti pentoksifilin, siklosporin, azatioprin, metotreksat dan obat biologik. Masih diperlukan laporan kasus atau penelitian lebih lanjut tentang efektivitas berbagai obat alternatif tersebut.

Topik tentang keganasan kulit yang ditampilkan pada edisi kali ini bertajuk gambaran klinikopatologi karsinoma sel basal yang merupakan hasil penelitian retrospektif disebuah rumah sakit pendidikan di Bandung. Kejadian KSB sesuai dengan literatur, yaitu pada usia tua (di atas 60 tahun), predileksi di kepala dan leher, dan soliter. Pada penelitian ini, KSB risiko rendah dengan subtipe nodular atau solid merupakan gambaran histopatologik terbanyak.

Sebuah laporan kasus tentang cutaneous papilloma dengan bentuk *cauliflower-like* dipublikasikan karena merupakan bentuk yang tidak biasa. Pada kasus ini dilakukan tindakan eksisi untuk menegakkan diagnosis, sekaligus bertujuan untuk tata laksana.

Topik yang tidak kalah menariknya ialah penanganan penuaan kulit. Telaah pustaka dilakukan untuk mengupas peran fitoesterogen sebagai terapi penuaan kulit pada perempuan pascamenopause. Fitoesterogen dalam bentuk topikal maupun oral terbukti dapat meningkatkan elastisitas, ketebalan, dan kelembapan kulit serta mengurangi pigmentasi. Selain itu, ekstrak *plant stem cell* yang terkandung dalam produk perawatan kulit, merupakan sumber senyawa antioksidan yang terbukti memberikan efek antipenuaan pada sel-sel endotel di kulit.

Dermoskopi merupakan pemeriksaan penunjang klinis yang sangat membantu mengarahkan diagnosis kasus kulit di poliklinik. Artikel ini merupakan sebuah *evidence based case report* untuk melihat peran dermoskopi dalam menegakkan diagnosis tinea kapitis. Diharapkan dapat meningkatkan wawasan pembaca tentang kegunaan alat tersebut sebagai uji diagnostik tambahan yang memiliki sensitivitas tinggi, cepat dan tidak invasif, walaupun tidak spesifik.

Teknologi komunikasi akhir-akhir ini semakin berkembang, antara lain dalam bidang Kesehatan dan kedokteran yang dikenal sebagai telemedisin. Salah satu bentuk telemedisin adalah teledermatologi yang digunakan untuk menentukan diagnosis, evaluasi dan pengawasan klinis maupun terapi. Diharapkan teknologi ini dapat dimanfaatkan baik untuk pendidikan para mahasiswa kedokteran dan tenaga medis, maupun pelayanan bagi pasien serta masyarakat dengan jangkauan yang lebih luas.

Semoga topik yang ditampilkan pada MDVI edisi IV ini bermanfaat bagi sejawat dan para pembaca lainnya.

Sri Linuwih SW Menaldi
Departemen Dermatologi dan Venereologi
FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

BEBERAPA JENIS FITOESTROGEN SEBAGAI TERAPI UNTUK PENUAAN KULIT PADA PEREMPUAN PASCAMENOPAUSE

Mutiara Ramadhiani[1], Shannaz Nadia Yusharyahya[1], Rinadewi Astriningrum[1], Andon Hestiantoro[2]*

[1]Departemen Dermatologi dan Venereologi
[2]Departemen Obstetri dan Ginekologi
FK. Universitas Indonesia/RSUPN dr. CiptoMangunkusumo, Jakarta

ABSTRAK

Penuaan merupakan proses perubahan dinamis yang ditandai oleh kemunduran progresif berbagai sistem tubuh disertai penurunan kapasitas fisiologis. Salah satu faktor intrinsik penuaan kulit pada perempuan adalah penurunan kadar hormon estrogen di dalam tubuh saat memasuki masa pascamenopause. Estrogen merupakan hormon yang memiliki peran penting dalam regulasi fisiologis kulit. Berkurangnya kadar estrogen dapat mempercepat proses penuaan kulit yang ditandai dengan penurunan ketebalan, elastisitas, dan hidrasi kulit. Selama ini pemberian terapi hormon estrogen terbukti dapat mengurangi gejala penuaan kulit pada perempuan pascamenopause, namun terapi ini berpotensi meningkatkan risiko terjadinya efek samping berat contohnya kanker payudara, kanker endometrium, dan kanker ovarium. Fitoestrogen merupakan senyawa nonsteroid berasal dari tanaman yang memiliki aktivitas biologik serupa dengan estrogen. Setiap jenis fitoestrogen memiliki aktivitas biologik yang berbeda satu sama lain. Berdasarkan struktur kimianya, fitoestrogen dikelompokkan menjadi flavon, isoflavon, koumestan, lignan, dan derivat resorsinol. Studi terkini menunjukkan bahwa fitoestrogen dapat menjadi terapi alternatif untuk mengatasi penuaan kulit pada perempuan pascamenopause. Fitoestrogen yang diberikan baik secara oral maupun topikal terbukti dapat meningkatkan elastisitas, ketebalan, dan kelembaban kulit serta mengurangi pigmentasi dan proses inflamasi pada kulit.

Kata kunci : *fitoestrogen, terapi hormon, pascamenopause, penuaan kulit*

PHYTOESTROGENS AS A THERAPY OF SKIN AGING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

ABSTRACT

Aging is a dynamic process characterized by progressive degeneration of the organ systems and decreased physiological function capacities. Significant changes of estrogen influence intrinsic aging during postmenopausal years. Estrogen is a group of hormones that have an important effect in regulating skin physiology. The decline of estrogen level in postmenopausal women may accelerate skin aging, characterized by a decrease in skin thickness, elasticity, and hydration. It has been proven that estrogen hormonal therapy reduced some of the symptoms of skin aging in postmenopausal women. However, it may cause serious side effects, such as breast, endometrial, and ovarian cancer. Phytoestrogens are plant-derived nonsteroidal compounds with estrogen-like biological activity. According to chemical structure, phytoestrogens can be classified into isoflavones, flavons, coumestans, lignans, and resorcinol derivates. Recent studies indicate that phytoestrogens may serve as an alternative therapy for skin aging in postmenopausal women. Oral or topical phytoestrogens were proven to increase skin elasticity, thickness, and moisture, also to reduce pigmentation and inflammatory processes on the skin.

Keywords: *phytoestrogen, hormone therapy, postmenopause, skin aging*

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 021-31935383
E-mail: mutiaramadhiani@gmail.com

PENDAHULUAN

Pertambahan usia menyebabkan terjadinya perubahan fisiologis yang berkaitan dengan penuaan. Penuaan merupakan proses perubahan dinamis yang ditandai oleh kemunduran progresif berbagai sistem tubuh disertai penurunan kapasitas fisiologis. Seluruh organ pada tubuh akan mengalami disfungsi dan penurunan kapasitas, termasuk kulit dan adneksanya.[1] Terjadinya proses penuaan dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Salah satu faktor intrinsik penuaan kulit pada perempuan adalah penurunan kadar hormon estrogen saat memasuki masa pascamenopause. Pemberian terapi hormon (TH) diketahui memiliki manfaat untuk mengatasi gejala yang ditimbulkan akibat penurunan hormon estrogen. Namun, perlu dipikirkan risiko efek samping yang dapat timbul akibat pemberian estrogen secara sistemik misalnya kanker endometrium, kanker payudara, dan kanker ovarium.[2] Hal ini menjadi pertimbangan untuk mencari alternatif lain pengganti TH, contohnya dengan penggunaan fitoestrogen. Fitoestrogen merupakan senyawa nonsteroid dari tanaman yang memiliki aktivitas biologik menyerupai estrogen.[3] Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai berbagai fitoestrogen yang bermanfaat untuk terapi penuaan kulit.

PENUAAN KULIT PADA PEREMPUAN PASCAMENOPAUSE

Penuaan kulit adalah proses biologik yang ditandai dengan hilangnya integritas struktural dan fungsi fisiologis yang kompleks pada lapisan kulit akibat pengaruh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan akibat faktor intrinsik, atau sering disebut dengan penuaan kronologis, merupakan proses alamiah yang terjadi seiring berjalannya waktu. Beberapa faktor intrinsik antara lain faktor genetik, etnis, anatomi, dan hormonal.[4] Perubahan intrinsik yang terjadi pada kulit berupa penurunan aktivitas pergantian lapisan, eliminasi substansi kimia, ketebalan, komposisi sel, termoregulasi, proteksi mekanik, respons imun, persepsi sensori, produksi keringat dan sebum, serta reaktivasi vaskular.

Penuaan akibat faktor ekstrinsik pada umumnya terkait dengan faktor lingkungan seperti pajanan ultraviolet, polusi udara, serta pajanan suhu lingkungan yang terlampau panas atau dingin. Faktor ekstrinsik tersebut pada akhirnya akan berujung kepada proses penuaan kulit yang berhubungan dengan penuaan kulit akibat faktor intrinsik, seperti peningkatan produksi radikal bebas, peningkatan aktivitas enzim matriks metalloproteinase, penurunan sintesis kolagen, serta faktor yang berkaitan dengan genetik dan epigenetik.[4]

Faktor genetik pada proses penuaan dikaitkan dengan telomer yang semakin memendek, sehingga memicu terjadinya penuaan. Pemendekan telomer juga dipercepat oleh penurunan kadar estrogen sejak masa perimenopause. Telomer yang memendek merupakan tanda berjalannya proses penuaan. Beberapa perubahan tersebut misalnya penurunan kemampuan sel basal pada lapisan epidermis untuk membelah, menipisnya lapisan epidermis, serta luas permukaan epidermis dan dermis yang saling berhubungan menjadi lebih sempit sehingga terdapat penurunan aliran nutrisi menuju epidermis. Selain itu, terjadi penurunan kemampuan pembelahan keratinosit, fibroblas, dan melanosit yang disebut *cellular senescence*. Faktor intrinsik juga akan menyebabkan penurunan regulasi sinyal TGF-β/Smad dan faktor pertumbuhan jaringan ikat, sehingga produksi prokolagen tipe I menurun.[5]

Faktor hormonal merupakan salah satu faktor intrinsik yang dapat memengaruhi terjadinya proses penuaan. Penurunan kadar estrogen di dalam tubuh memengaruhi keadaan biomekanikal organ kulit sehingga menyebabkan terjadinya atrofi, berkurangnya kadar air, kolagen, sekresi kelenjar sebasea, kelembapan kulit, penurunan elastisitas kulit, dan peningkatan kerutan kulit perempuan pascamenopause. Mekanisme tersebut belum sepenuhnya dipahami. Namun, beberapa hal yang diketahui saat ini yaitu terjadinya penurunan aktivitas mitotik pada lapisan basal epidermis, penurunan sintesis kolagen, penipisan lapisan epidermis dan dermis, berkurangnya ukuran kelenjar keringat serta sebasea. Estrogen diketahui berperan dalam metabolisme mukopolisakarida sehingga penurunan estrogen akan menurunkan kadar mukopolisakarida dan asam hialuronat. Kondisi ini menyebabkan jumlah *natural moisturizing factor (NMF)* juga menurun. Selain itu, pada kondisi estrogen yang berkurang terjadi penurunan glikoaminoglikans hidrofilik yang akan menurunkan hidrasi dan turgor kulit. Akibatnya, kelembapan kulit menurun sehingga kulit menjadi lebih kering.[2]

Menopause merupakan sebuah kondisi berhentinya menstruasi secara permanen pada perempuan yang ditandai dengan tidak terjadinya menstruasi selama 12 bulan berturut-turut tanpa adanya kelainan patologi. Hal ini terjadi secara alamiah pada setiap perempuan akibat proses berkurangnya folikel ovarium secara

perlahan dalam kurun waktu yang panjang. Menopause biasa terjadi pada kisaran usia 50 tahun, yang kemudian akan berlanjut menjadi fase pascamenopause. Menurut *The Stage of Reproductive Aging Workshop* (STRAW), terdapat 5 tingkatan fase penuaan reproduksi seorang wanita. *Stage-3* merupakan akhir masa reproduktif yang ditandai dengan memendeknya siklus menstruasi. *Stage-2* merupakan fase transisi awal menopause dengan sedikit kenaikan *follicle-stimulating hormone* (FSH). Pada masa ini perubahan durasi siklus menstruasi tetap terjadi. Kemudian dilanjutkan ke *Stage-1*, yaitu fase transisi lanjutan. Fase ini ditandai dengan berhentinya 2 atau lebih siklus menstruasi atau minimal dalam 60 hari tidak terjadi menstruasi. Pada kondisi ini, terjadi fluktuasi kadar hormon berupa peningkatan FSH hingga > 25 IU/L dan peningkatan estradiol. Gejala vasomotor berupa *hot flushes*, banyak berkeringat, jantung berdebar, dan gangguan tidur mulai timbul walau belum terlalu dominan. *Stage+1* merupakan fase 5 tahun pertama sejak haid terakhir. Pada kondisi ini, kadar FSH tetap meningkat dengan kadar estrogen yang tetap menurun hingga mencapai kadar yang stabil setelah 2 tahun sejak berhentinya menstruasi. Gejala vasomotor berupa *hot flushes*, banyak berkeringat, jantung berdebar, dan gangguan tidur pada fase ini timbul lebih sering dibandingkan fase sebelumnya. Fase setelahnya masuk ke dalam *Stage+2,* terjadi perubahan lebih lanjut terkait fungsi endokrin reproduksi dan proses penuaan contohnya pada kulit dapat ditemukan penurunan ketebalan, elastisitas, dan hidrasi kulit.[6]

Pada lapisan dermis, terjadi perubahan struktur fisik maupun kimia kolagen akibat menurunnya konsentrasi ikatan hidroksiprolin dan meningkatnya daya ikat kalsium. Proses tersebut menyebabkan kulit menjadi lebih tipis, kurang elastis, dan timbul kerutan halus. Terjadi pengurangan protein struktural kolagen tipe I dan III sebanyak 30% pada 5 tahun pertama masa pascamenopause. Kadar estrogen yang menurun juga akan menyebabkan degenerasi granulasi dan fragmentasi serat elastin. Perubahan komposisi serat elastin menyebabkan timbulnya kerutan, menurunnya elastisitas kulit, dan meningkatkan kerusakan fibrin elastin. Selain itu terjadi penurunan jumlah pembuluh darah arteri kecil pada mikrosirkulasi. Beberapa kondisi tersebut menyebabkan kulit menjadi tipis.[7] Pada jaringan hipodermis, berkurangnya kadar estrogen yang berikatan dengan *peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)* akan menurunkan lipogenesis dan meningkatkan lipolisis.[8] Kondisi ini menyebabkan jaringan lemak atrofi misalnya pada bagian sekitar mata dan tulang pipi.

TERAPI SULIH HORMON

Terapi hormon (TH) estrogen adalah pemberian hormon estrogen yang bertujuan untuk mencegah atau mengobati berbagai gejala dan ganguan terkait defisiensi estrogen. Beberapa kegunaan TH yang telah terbukti adalah untuk mengatasi gejala vasomotor, atrofi vagina, pencegahan dan terapi osteoporosis, gangguan depresi dan pencegahan atrofi kulit. Pemberian TH dapat diberikan melalui beberapa cara yaitu oral dan topikal, contohnya *transdermal patch*, gel, *spray*, dan krim. Terapi tersebut terbukti dapat meningkatkan jumlah kolagen yang selanjutnya akan meningkatkan ketebalan kulit. Keuntungan lain pemberian TH adalah dapat meningkatkan sintesis asam hialuronat sehingga meningkatkan sifat hidroskopik yang akan melembapkan kulit, meningkatkan elastisitas, dan mengurangi kerutan kulit.[9] Patriarca dkk.[10] membuktikan bahwa pemberian estrogen topikal 0.01% pada kulit wajah selama 16 minggu dapat meningkatkan produksi kolagen di kulit. Penelitian in vitro yang dilakukan Bondar dkk.[11] menemukan bahwa pemberian estradiol dapat meningkatkan jumlah reseptor estrogen pada rentang waktu tertentu. Namun, pajanan estradiol yang terus menerus pada akhirnya akan menurunkan proses internalisasi reseptor sehingga jumlah reseptor estrogen pada membran akan menurun.[11] Selain efektivitas, perlu dipikirkan beberapa efek samping yang dapat timbul akibat pemberian estrogen oral yaitu kanker endometrium, kanker payudara, serta kanker ovarium.[2,3] Efek samping tersebut mendorong timbulnya studi terkait terapi alternatif yang dapat digunakan untuk menggantikan TH, salah satunya penggunaan fitoestrogen.

FITOESTROGEN

Indonesia memiliki tingkat keanekaragaman hayati yang tinggi sehingga memiliki potensi yang besar untuk memanfaatkan dan mengembangkan sumber daya alam dan tanaman yang ada untuk ilmu kesehatan, yakni fitofarmaka. Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik dengan bahan baku dan produk jadi yang telah terstandar. Salah satu bagian fitofarmaka yang sedang dikembangkan adalah fitoestrogen. Fitoestrogen pertama kali dikenalkan pada

Tabel 1. Afinitas berbagai fitoestrogen pada reseptor estrogen

Senyawa	RBAa	RBAa	RBAb	RBAb
	ERα	ERβ	ERα	ERβ
17β-estradiol	100	100	100	100
Coumestrol	20	140	34	100
Genistein	4	87	0:07	13
Daidzein	0:01	0:05	0:02	1
Formononetin	<0.01	<0.01	TD	TD
Biochanin A	<0.01	<0.01	TD	TD
Apigenin	0:03	6	TD	2

Keterangan: RBAa : Fase solid; RBAb: Reseptor terlarut; TD : tidak ditentukan; RBA: *relative binding affinity*; Erα : *Estrogen receptor α*; Erβ : *Estrogen receptor β*

tahun 1926 yang dalam bahasa Yunani memiliki arti estrogen yang berasal dari tumbuhan. Penamaan ini dikarenakan fitoestrogen merupakan senyawa polifenol nonsteroid berasal dari tumbuhan yang memiliki struktur serta aktivitas menyerupai estrogen pada manusia. Meskipun memiliki struktur yang menyerupai estrogen, fitoestrogen tidak dapat membentuk ikatan sekuat ikatan estrogen dengan reseptor estrogen. Besarnya afinitas fitoestrogen dibadingkan dengan 17β-estradiol terhadap reseptor estrogen secara *in vitro* tertera pada Tabel 1.[3,12]

CARA KERJA FITOESTROGEN

Fitoestrogen dapat menciptakan aktivitas estrogenik pada sel melalui berbagai mekanisme. Beberapa mekanisme kerja fitoestrogen yang saat ini diketahui terbagi menjadi jalur genomik, non genomik, dan jalur lain.

Jalur Genomik

Fitoestrogen dapat membentuk ikatan dengan reseptor estrogen pada keratinosit, fibroblas, kelenjar sebasea, folikel rambut, dan pembuluh darah. Ikatan yang terbentuk akan berkaitan dengan ligan atau koaktivator dan berpindah melalui sitoplasma menuju inti sel untuk berikatan pada regio DNA atau RNA dan menginisiasi proses transkripsi secara spesifik. Proses transkripsi yang terjadi akan memengaruhi sintesis protein tertentu dalam proses proliferasi.[13]

Jalur Non genomik

Fitoestrogen memiliki mekanisme lain melalui ikatan dengan reseptor estrogen pada membran sel. Interaksi yang terbentuk antara fitoestrogen dengan reseptor tersebut akan bergabung dengan protein pembentuk sinyal transduksi sitosolik yang dapat menginisiasi kaskade persinyalan melalui pembawa pesan kedua. Adapun jalur persinyalan tersebut juga akan menyebabkan aktivasi transkripsi gen spesifik. Mekanisme jalur non genomik belum diketahui dengan pasti, namun diduga aktivitas estrogenik yang timbul merupakan aktivasi kinase regulasi ekstraseluler, cAMP/Protein kinase A, pelepasan prolaktin, dan sinyal Ca^{2+}.[13]

Jalur lainnya

Selain mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya, fitoestrogen memiliki mekanisme lain diluar mekanisme genomik dan non genomik. Beberapa mekanisme tersebut antara lain melalui reseptor IGF-1, pengikatan radikal bebas, induksi metilasi DNA, memengaruhi aktivitas tirosinase, cGMP/NO, faktor transkripsiNF-κB dan DNA topoisomerase, serta aktivitas intraseluler dalam siklus sel dan apoptosis. Selain itu, fitoestrogen dapat menghambat pembentukan enzim matriks metalloproteinase yang berperan dalam proses degradasi kolagen, elastin, dan protein lain pada jaringan ikat. Berdasarkan mekanisme kerja tersebut, fitoestrogen dapat berfungsi sebagai antioksidan, antiproliferasi, antimutagenik, dan antiangiogenik.[13] Hasil akhir penggunaan fitoestrogen untuk terapi anti penuaan berupa peningkatan produksi asam hialuronat, kolagen, dan protein matriks ekstraseluler, vaskularisasi, proliferasi sel, dan melindungi sel dari stres oksidatif dan apoptosis.

KELOMPOK FITOESTROGEN

Fitoestrogen diklasifikasikan berdasarkan struktur senyawa kimia menjadi flavonoid dan nonflavonoid. Yang tergolong flavonoid adalah isoflavon, flavon, dan

Tabel 2. Komposisi isoflavon pada berbagai tanaman

Sumber tanaman	Kandungan isoflavon	Kadar isoflavon
Kedelai (*Glycine max*)	aidzein, genistein, glycitein	0.1-0.5%
Semanggi merah (*Trifolium pratense*)	daidzein, genistein, formonanetin, biochanin A	1.5-2.5%
Akar kudzu (*Pueraria lobata*)	puerarin, daidzein, genistein	0.95 g/kg daidzein
Buncis (*Cicer arietinum*)	biochanin A, genistein	-
Alfafa (*Medicago sativa*)	formonanetin	0.5-3.5%
*Puerariacandollei*var. *mirifica*	puerarin, daidzein, genistein	-

Tabel 3. Kadar flavon pada berbagai tanaman

Sumber tanaman	Kandungan flavon
Brokoli	luteolin
Seledri	luteolin
Wortel	luteolin
Ginko biloba	luteolin, apigenin
Peterseli	luteolin, apigenin
Kelabat (*Trigonella foenum-graecum*)	apigenin
Teh	apigenin
Jeruk	apigenin, tangeretin
Chamomile	apigenin

koumestan, sedangkan lignan dan derivat resorsinol termasuk golongan non flavonoid.[14]-

Isoflavon

Isoflavon merupakan bagian dari flavonoid yang merupakan senyawa fenol berasal dari tanaman. Isoflavon memiliki karakteristik berupa cicin B berikatan dengan cincin C pada posisi 3. Isoflavon banyak ditemukan dalam bentuk glikosida non aktif yaitu daidzin dan genistin, serta bentuk derivat *4-methylated* yaitu formononetin dan biochanin A. Isoflavon ditemukan pada beberapa spesies tanaman dalam famili *Fabaceae*. Setiap spesies tanaman memiliki kandungan isoflavon yang berbeda satu sama lain. Berbagai sumber tanaman dengan kandungan isoflavon dan kadarnya dapat dilihat pada Tabel 2.[14]

Beberapa bentuk isoflavon yang dikonsumsi akan mengalami metabolisme oleh bakteri di usus, kemudian diabsorbsi, mengalami konjugasi di liver, masuk sirkulasi melalui plasma, dan dieksresi melalui urin. Saat dimetabolisme di usus, isoflavon mengalami hidrolisis oleh enzim beta-glukosidase sehingga bentuk tersebut dapat diserap oleh enterosit dan masuk ke sirkulasi perifer. Melalui proses metabolisme tersebut, isoflavon dapat diubah ke bentuk yang lebih aktif, contohnya daidzein menjadi equol. Pada sediaan topikal, diperlukan bantuan teknologi khusus untuk menggantikan proses metabolisme oleh bakteri agar bentuk inaktif isoflavon dapat diubah menjadi bentuk aktif. Kesamaan struktur dengan estrogen menyebabkan fitoestrogen dapat berikatan dengan ER. Selain itu isoflavon dapat menginhibisi enzim tirosin kinase sehingga akan menyebabkan proliferasi sel. Efek antioksidan pada isoflavon juga dapat melindungi organisme dari stres oksidatif. Isoflavon dapat berikatan dengan kedua tipe ER, namun diketahui bahwa ikatan dengan ERβ memiliki afinitas lebih tinggi dibandingkan dengan ERα. Pada organ kulit banyak ditemukan ERβ sehingga penggunaan isoflavon akan meningkatkan proliferasi sel di epidermis dan meningkatkan kolagen di dermis.[13]

Flavon

Flavon merupakan bagian dari flavonoid yang memiliki struktur kimia berupa ikatan hidroksil tambahan pada cincin C ke-3. Beberapa contoh bentuk flavon yang terkandung dalam berbagai tanaman dapat dilihat pada Tabel 3.[15]

Apigenin dan luteolin diketahui memiliki peran sebagai antioksidan karena dapat menghambat kerusakan lipid, protein dan DNA akibat *reactive oxygen species* (ROS), serta dapat melindungi dan memaksimalkan

Tabel 4. Komposisi lignan pada berbagai tanaman

Sumber tanaman	Kandungan lignan	Kadar lignan
Flaxseed (*Linum usitatissium*)	*secoisolariciresinol,* matairesinol	0.3 g
Sesame seed (*Sesamum indicum*)	sesamolin	29 mg
Sereal (gandum)	*syringaresinol*	7-764 ug
Buah (kacang dan *berry*)	medioresinol	-

kerja antioksidan endogen misalnya glutation reduktase, glutation-S-transferase, dan superoxide dismutase. Selain itu luteolin mampu menekan inflamasi melalui inhibisi produksi sitokin inflamasi dan sinyal transduksi.[15]

Koumestan

Koumestan termasuk golongan flavonoid. Serupa dengan isoflavon, koumestan memiliki cincin B yang terikat dengan cincin C posisi 3. Salah satu tipe yang paling sering ditemukan pada kelompok ini adalah koumestrol. Koumestrol memiliki 2 grup hidroksil seperti pada 17β-estradiol yang dapat menghambat aktivitas aromatase dan *3β-hydroxysteroid dehydrogenase.* Koumestrol memiliki aktivitas estrogenik 30-100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan isoflavon. Beberapa sumber tanaman yang mengandung koumestrol adalah bayam, kacang kedelai, semanggi merah, kacang hijau, dan alfafa.[14]

Lignan

Lignan merupakan fitoestrogen non flavonoid berupa senyawa fenol dari tumbuhan yang memiliki 2 unit fenilpropan dan terhubung dengan karbon spesifik pada strukturnya. Lignan memiliki aktivitas estrogenik yang lemah. Berbagai sumber tanaman dengan kandungan lignan dan kadarnya dapat dilihat pada Tabel 4.[14]

Lignan memiliki bentuk aglikon dan glikosida. Lignan dikonsumsi secara oral dan akan dimetabolisme oleh bakteri pada saluran pencernaan menjadi metabolit enterolignan. Enterolignan akan berikatan dengan reseptor estrogen membentuk kompleks estrogen dan reseptor sehingga menghasilkan aktivitas estrogenik. Aktivitas estrogenik yang dihasilkan lignan lebih rendah dibandingkan aktivitas estrogenik yang dihasilkan estrogen endogen, sehingga pada kadar estrogen endogen yang cukup di dalam tubuh, akan menurunkan aktivitas estrogenik secara total karena sifat enteroligan yang juga berikatan dengan reseptor estrogen.[14]

Derivat Resorsinol

Resveratrol adalah salah satu derivat resorsinol yang merupakan fitoestrogen nonflavonoid dengan struktur *diaryl-1,2-ethene*. Beberapa sumber yang mengandung trans-resveratrol di antaranya *Arachis hypogaea L, Fallopia japonica, Vitis vinifera L, dan* akar dari *Polygonaceae*. Resveratrol terbukti memiliki aktivitas estrogenik, antoksidan, antivirus, antiplatelet, serta meningkatkan sintesis nitrit oksida endotelial dan merangsang vasorelaksasi.[16]

MANFAAT FITOESTROGEN PADA PENUAAN KULIT

Saat ini manfaat fitoestrogen pada penuaan kulit menjadi pengetahuan baru yang sedang berkembang. Kemiripan struktur maupun mekanisme kerja antara fitoestrogen dan estrogen menyebabkan banyaknya uji klinis yang dilakukan untuk menilai manfaat fitoestrogen pada berbagai aspek, yaitu elastisitas, ketebalan, kelembapan, pigmentasi, dan proses inflamasi pada penuaan kulit. Beberapa uji klinis terkait manfaat fitoestrogen pada penuaan kulit terangkum dalam Tabel 5.

EFEK SAMPING FITOESTROGEN

Sampai saat ini efek samping fitoestrogen masih dianggap kontroversial, mengingat terdapat perbedaan hasil uji antar studi. Studi yang dilakukan oleh Zheng, dkk.[29] menunjukkan bahwa pada kulit tikus hipoestrogen yang dioleskan ekstrak *P. candollei var. Mirifica* terjadi peningkatan ukuran uterus dan perubahan epithelial vagina. Studi lain yang dilakukan oleh Oyama, dkk.[30]bahwa pemberian suplementasi oral equol yang berasal dari kedelai berfermentasi terhadap subjek perlakuan, tidak menunjukan adanya perbedaan kadar hormon estradiol, penebalan atau perubahan sel endometrium, serta abnormalitas pada hasil pemeriksaan mamografi, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan plasebo.

Tabel 5. Berbagai studi fitoestrogen dan efeknya terhadap kulit

Penulis, tahun	Desain studi	Sumber	Fitoestrogen	Hasil
Accorsi-Neto, dkk.[17] (2009)	Uji klinis prospektif	Kedelai (*Glycine max*) 100 mg/hari	Isoflavon	Meningkatkan ketebalan epidermis dan dermis, jumlah kolagen, elastin, pembuluh darah.
Moraes, dkk.[18] (2009)	Uji acak tersamar ganda	Kedelai (*Glycine max*) 40% krim dibandingkan 17β-estradiol	Isoflavon	Meningkatkan ketebalan epidermis dan dermis, dan jumlah pembuluh darah
Lipovac, dkk.[19] (2011)	Uji acak tersamar ganda	Semanggi merah (*Trifolium pratense*) 80 mg/hari	Isoflavon, koumestan	Meningkatan Visual Analogue Scale (VAS) terhadap tekstur, kelembapan, kondisi kulit
Waqas, dkk.[20] (2010)	Uji klinis prospektif	Kelabat (*Trigonella foenum-graecum*)	Flavon	Menurunankan nilai transepidermal water loss, menurunkan jumlah melanin
Akhtar, dkk.[21] (2010)	Uji acak tersamar ganda	Kelabat (*Trigonella foenum-graecum*) Krim	Flavon	Perbaikan elastisitas dan hidrasi kulit.
Muhammad, dkk.[22] (2012)	Uji klinis prospektif	Kelabat (*Trigonella foenum-graecum*) 10% salap	Flavon	Meningkatkan proses penyembuhan luka pada kulit kelinci
Huang, dkk.[23] (2008)	Uji acak tersamar ganda	Kedelai (*Glycine max* krim)	Isoflavon	Mengurangi eritema akibat pajanan sinar ultraviolet
Franco, dkk.[24] (2012)	Uji acak tersamar ganda	Flaxseed (*Linum usitatissium*) semisolid	Lignan	Meningkatkan reepitelisasi, jumlah pembuluh darah, sel fibroblas dan densitas kolagen
Park, dkk.[25] (2015)	Uji klinis prospektif	-	Koumestan	Menurunkan ekspresi MMP-1, mencegah degradasi kolagen
Subedi, dkk[26] (2017)	Uji acak tersamar ganda	*Resveratrol-enriched rice*	Derivat resorsinol	Mengurangi proses penuaan pada sel fibroblas
Lee, dkk.[27] (2010)	Uji acak tersamar ganda	-	Derivat resorsinol	Menurunkan ekspresi MMP-9, mencegah degradasi kolagen
Yusharyahya, dkk.[28] (2019)	Uji klinis (in vitro)	Kelabat (*Trigonella foenum-graecum*)	Flavonoid (orientin) dan galaktomanan	Orientin dan galaktomanan memiliki aktivitas sinergi terbaik terhadap ERα dan Erβ

Studi yang dilakukan Waqas, dkk.[20] menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap eritema yang timbul pada kulit setelah dioleskan krim berbahan ekstrak biji kelabat dibandingkan krim plasebo. Oleh karena masih didapatkan perbedaan mengenai efek samping, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait efek samping, serta pemantauan dan evaluasi mengenai dosis pemberian fitoestrogen untuk terapi penuaan kulit.

KESIMPULAN

Fitoestrogen diketahui bermanfaat sebagai terapi gejala penuaan kulit pada perempuan pascamenopause. Kesamaan struktur fitoestrogen dengan estrogen menyebabkan fitoestrogen mampu berikatan dengan reseptor estrogen maupun melalui jalur lain untuk menciptakan aktivitas estrogenik. Aktivitas estrogenik berbagai fitoestrogen pada kulit terbukti dapat meningkatkan ketebalan epidermis dan dermis, memperbaiki elastisitas, meningkatkan status hidrasi, meningkatkan jumlah pembuluh darah, menurunkan melanin dan eritema akibat pajanan sinar ultraviolet. Hingga saat ini belum ditemukan efek samping yang membahayakan pada manusia akibat penggunaan fitoestrogen baik dalam sediaan oral maupun topikal sebagai terapi gejala penuaan kulit perempuan pascamenopause. Saat ini diperlukan studi terbaru terkait fitoestrogen mengingat studi saat ini masih terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hwang KA, Yi BR, Choi KC. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. Lab Anim Res. 2011;27:1-8.
2. Blume-peytavi U, Atkin S, Gieler U, Grimalt R. Skin academy: hair, skin, hormones, and menopause-current status/knowledge on the management of hair disorder in menopausal. Eur J Dermatol. 2012;22:310-8.
3. Thornton MJ. Esterogens and aging skin. Dermatoendocrinol. 2013;5:264-70.
4. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Malbach HI. Intrinsic and extrinsic factor in skin ageing : a review. Int J Cosmet Sci. 2008;30:87-95.
5. Quan T, Shao Y, He T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin. J Invest Dermatol. 2010;130:415-24.
6. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW. Executive summary of STRAW+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric. 2012;15:105-14.
7. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. Maturitas. 2017.
8. Leszko M. Cellulite in menopause. Prz Menopauzalny. 2014;13:298-304.
9. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. Am J Clin Dermatol. 2003;4:371-8.
10. Patriarca MT, Goldman KZ, dos Santos JM, Petri V, Simões RS, Soares JM Jr, et al. Effects of topical estradiol on the facial skin collagen of postmenopausal women under oral hormone therapy: a pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;130:202-5.
11. Bondar G, Kuo J, Hamid N, Micevych P. Estradiol-induced estrogen receptor-α. J Neurosci. 2009;48:1-19.
12. Kuiper GJ, Lemmen JG, O. CB, Corton JC, SAAG vd, al e. Interaction of estrogenic chemicals phytoestrogens with estrogen reseptor Endocrinology 1998;139:4252-63.
13. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. Eur J Pharmacol. 2014;741:230-6.
14. Nikolić IL, Savić-Gajić IM, Tačić AD, Savić IM. Classification and biological activity of phytoestrogens: a review. Adv Technol. 2017;6:96-106.
15. Brodowska KM. Natural flavonoids : classification, potential role, and application of flavonoid analogues. Eur J Biol Res. 2017;7:108-23.
16. Campagna M, Rivas C. Antiviral activity of resveratrol. Biochem Soc Trans. 2010;69:50-3.
17. Accorsi-Neto A, Haidar M, Simoes R, Simoes M, Soares-Jr J, Baracat E. Effect of isoflavones on the skin of postmenopausal women : a pilot study. Clinics. 2009;64:505-10.
18. Moraes AB, Haidar MA, Junior JMS, Simoes MJ, Baracat EC, Patriarca MT. The effects of topical isoflavones on postmenopausal skin: Double-blind and randomized clinical trial of efficacy. Eur J Obstet Gynecol Reprod. 2009;146:188-92.
19. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, et al. Effect of red clover isoflavones over skin, appendages, and mucosal status in postmenopausal women. Obstet Gynecol Int. 2011;2011:1-6.
20. Waqas MK, Akhtar N, Ahmad A, Murtaza G, Khan HMS, Iqba M, et al. Formulation and characterization of a cream containing extract of fenugreek seeds. Acta Pol Pham. 2010;67:173-8.
21. Akhtar N, Waqas MK, Ahmed M, Saeed T, Murtaza G, Rasool A, et al. Effect of cream formulation of fenugreek seed exttract on some mechanical parameters of human skin. Trop J Pharm Res. 2010;9:329-37.
22. Muhammad DO, Salih NA. Effect of application of fenugreek (trigonella foenum-graecum) on skin wound healing in rabbits. AL-Qadisiya Journal of Vet Med Sci. 2012;11:86-93.
23. Huang Z, Hung C, Lin Y, Fang J. In vitro and in vivo evaluation of topical delivery and potential dermal use of soy isoflavones genistein and daidzein. Int J Pharm. 2008;364:36-44.
24. Franco ES, Ferreira de Aquino CM, Lys de Medeiros P, Evenico LB, Goes AJ, Maia MB. Effect of a semisolid formulation of Linum usitatissimum L. (Linseed) Oil on the repair of skin wounds. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:1-6.
25. Park G, Baek S, Kim J, Lim T, Lee CC, Yang H. Flt3 is a target of coumestrol in protecting against UVB-induced skin photoaging. Biochem Pharmacol. 2015;98:473-83.
26. Subedi L, Lee TH, Wahedi HM, Baek SH, Kim SY. Resveratrol-enriched rice attenuates UVB-ROS-induced skin aging via downregulation of inflammatory cascades. Oxid Med Cell Longev. 2017:1-15.
27. Lee J, Park K, Min H, Seung JL, Kim J, Choi J, et al. Negative regulateion of stress-induced matrix metalloproteinase-9 by Sirt 1 in skin tissue. Exp Dermatol. 2010;19:1060-6.
28. Yusharyahya SN, Bramono K, Ascobat P, Hestiantoro A, Sutanto NR, Fadilah F. *In silico* molecular docking and pharmacophore modelling studies of Trigonella foenum-graceum (fenugreek) interactions with estrogen receptors α and β. J Pharm Sci & Res. 2019;11:3705-11.
29. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, Shu XO, Wen WQ, Jin F. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999;8:35-40.
30. Oyama A, Ueno T, Uchiyama S, Aihara T, Miyake A, Kondo S, et al. The effects of natural S-equol supplementation on skin aging in postmenopausal women: a pilot randomized placebo-controlled trial. Menopause. 2012;19:202-10.