

## **BAB III**

### **PEMBAHASAN**

#### **3.1 Tinjauan Kulit**

##### **3.1.1 Anatomi dan Histologi Kulit**

Kulit memiliki luas permukaan 1,8 m<sup>2</sup> dan menyumbang 16% dari total berat tubuh, yang menjadikannya sebagai organ terbesar. Sebagai penghalang fisik, kulit dapat mengendalikan aliran elektrolit, air, dan cairan lain sekaligus melindungi tubuh dari ancaman eksternal termasuk bakteri, sinar matahari, racun, dan gangguan mekanik. Kulit terdiri dari tiga lapisan struktural: epidermis, dermis, dan subkutis. Turunan yang berasal dari kulit ialah kelenjar apokrin, keringat, sebaceous, kuku, dan rambut. Kulit ialah organ dinamis yang terus berubah karena sel-sel terluar kulit terus-menerus mati dan tergantikan oleh sel-sel dalam yang bermigrasi ke permukaan. Ketebalan kulit bervariasi sesuai dengan anatomi dan usia seseorang, meskipun pada dasarnya konstan di seluruh tubuh.

##### **1. Epidermis**

Epidermis terdiri dari epitel skuamosa, dengan keratinosit sebagai sel utamanya. Keratinosit bertanggung jawab untuk mensintesis protein keratin. Epidermis memiliki lima lapisan yang berbeda, dimulai dengan:

##### **a. Stratum basal (lapisan sel basal atau germinativum)**

Lapisan epidermis terdalam dinamakan stratum basale, terletak tepat di atas dermis. Melanosit mendapatkan pigmennya (melanin) dari sel basal di kulit. Keratinosit mendapatkan melanin dari melanosom. Melanin adalah pigmen yang menghalangi sinar ultraviolet (UV) yang berbahaya. Melanosit,

sel yang memproduksi melanin, lebih banyak terdapat di wajah dan lengan luar daripada di punggung dan lengan bagian dalam karena paparan cahaya kronis yang mengalir ke keratinosit (Kalangi, 2014).

b. Stratum spinosum (lapisan sel spinous atau prickle)

Stratum spinosum ialah lapisan luar kulit pertama yang berkembang ketika sel-sel basal bermigrasi dan berkembang biak ke permukaan kulit. Dalam lapisan ini terdapat sel langerhans, khususnya sel dendritik. Secara imunologis, sel-sel tersebut berasal dari sumsum tulang dan berperan penting dalam respons imun kulit (Kalangi, 2014).

c. Stratum granulosum (lapisan sel granular)

Sel kehilangan nukleusnya dalam lapisan ini, sitoplasma tampak berbutir karena terus mengalami perubahan menuju bentuk permukaan yang lebih merata.

d. Stratum lusidum (lapisan bening)

Lapisan ini dibentuk oleh lapisan sel gepeng tanpa inti yang tembus cahaya. Lapisan ini mengandung sekitar 65% keratin dan terdiri dari sel-sel mati yang tersusun secara tumpang tindih (Kalangi, 2014).

e. Stratum corneum (lapisan tanduk)

Stratum korneum merupakan produk dari perkembangan keratinosit dengan struktur berlapis berbentuk heksagonal. Keratin anti air melapisi bagian luar setiap korneosit dan membentuk penghalang pelindung. Waktu yang dibutuhkan sel untuk berpindah dari epidermis ke lapisan ini disebut periode transit epidermal, dan umumnya berlangsung selama 28 hari (Kalangi, 2014).

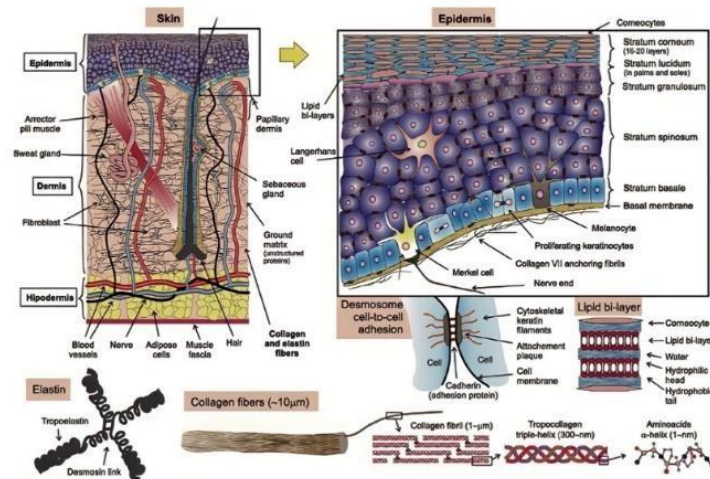
## 2. Dermis

Ledakan yang terjadi di dermis membentuk struktural proteoglikan, elastin, dan kolagen. Sel makrofag dan mast, dua sel sistem kekebalan, yang merupakan sumbernya. Proteoglikan memberikan kelembapan dan viskositas, sedangkan elastin membuat semuanya lentur dan elastis. Dermis memiliki tebal berkisar dari 0,6 mm untuk bagian kelopak mata hingga 3 mm untuk bagian telapak kaki dan telapak tangan. Dermis memiliki dua lapisan: lapisan retikuler, yang jauh lebih tebal, serta lapisan papiler, yang sangat tipis.

- a. Pars retikulare, bagian yang menonjol ke arah subkutan, meliputi serabut penunjang seperti serabut retikulin, elastin, dan kolagen.
- b. Pars papilare, bagian yang menonjol ke arah epidermis, meliputi pembuluh darah dan ujung serabut saraf (Kalangi, 2014).

## 3. Subkutan (Hipodermis)

Jaringan subkutan atau lemak, ialah lapisan yang berada di bawah lapisan dermis dan tebalnya hanya beberapa milimeter. Variasi ketebalan jaringan subkutan dikaitkan dengan lokasi anatominya. Fungsi dari jaringan subkutan ialah guna melindungi tubuh dari suhu ekstrem dan bertindak untuk meredam suatu hantaman. Selain itu, sel-sel adiposa di jaringan subkutan menyimpan lemak, menjadikannya berfungsi sebagai sumber energi.



**Gambar 3.1 Struktur dan Anatomi Kulit (Yagi M and Yonei Y, 2018)**

### 3.1.2 Fungsi Kulit

Dalam kulit terdapat beberapa fungsi utama, diantaranya:

#### 1. Fungsi keratinisasi

Keratinosit, sel langerhans, dan melanosit ialah tiga jenis sel utama yang membentuk lapisan epidermis dewasa. Keratinosit berkembang dari sel basal, yang mengalami pembelahan dan migrasi terus-menerus ke lapisan atas hingga menjadi lebih rata dan lebih berbutir (granula). Dengan bertambahnya waktu keratinosit berubah menjadi sel tanduk yang amorf dan kehilangan intinya. Selama 14-21 hari, kondisi ini terus berlanjut.

#### 2. Fungsi pembentukan vitamin D

Ketika kulit mengalami radiasi UV, maka vitamin D terbentuk di lapisan epidermis. Terbentuknya vitamin D bersumber dari molekul *precursor* yang ada kaitannya dengan kolesterol, hal ini mengakibatkan  $\text{Ca}^{2+}$  diserap lebih efisien dari sistem pencernaan ke dalam darah.

#### 3. Fungsi pembentukan pigmen

Dalam lapisan basal terdapat melanosit. Rasio banyaknya sel basal dan melanosit ialah 10:1. Dimana warna kulit seseorang ditentukan oleh jumlah



melanosit yang mereka miliki, serta jumlah dan ukuran butiran pigmen (melanosom). Tirosinase,  $O_2$ , dan ion Cu bergabung di badan golgi untuk membentuk melanosom. Karena ketebalan lapisan kulit, faktor selain pigmen kulit seperti karoten, penurunan Hb, oksidasi Hb, dan reduksi Hb, juga mengubah warna kulit.

#### 4. Fungsi pengaturan suhu tubuh

Pasokan darah dalam kulit diturunkan saat suhu di luar rendah untuk membantu menjaga suhu tubuh bagian dalam tetap konstan. Sedangkan saat suhu di luar meningkat, pembuluh darah kulit melebar dan kelenjar keringat mengalami penguapan.

#### 5. Fungsi persepsi

Lapisan dermis dan subkutis termasuk ujung saraf sensorik yang terkandung di dalam kulit berfungsi untuk merespons suhu dan sentuhan.

#### 6. Fungsi ekskresi

NaCl, urea, asam urat, dan amonia adalah contoh bahan kimia atau sisa metabolisme yang dikeluarkan kulit melalui keringat. Kelenjar minyak menghasilkan sebum, yang bertindak sebagai pelindung kulit. Lapisan sebum mencegah kulit mengering dengan bertindak sebagai penghalang terhadap hilangnya kelembapan.

#### 7. Fungsi absorpsi

Faktor-faktor seperti ketebalan permukaan kulit, metabolisme, kelembapan, jenis vehikulum, dan hidrasi semuanya berperan dalam kapasitas kulit untuk penyerapan. Absorpsi yang normal atau baik dapat terjadi melalui ruang antar sel, sel epidermis, atau muara kelenjar.

## 8. Fungsi proteksi

Kulit melindungi tubuh terhadap patogen eksternal termasuk bakteri, virus, dan jamur, serta dari tekanan mekanis, kimiawi, dan termal. Melanosit juga membantu memberikan perlindungan terhadap kulit akibat paparan sinar UV.

### 3.2 Tinjauan Penuaan Kulit (*Skin Aging*)

#### 3.2.1 Definisi Penuaan Kulit (*Skin Aging*)

*Skin aging* atau proses penuaan kulit ialah suatu proses kompleks yang dialami oleh setiap individu. Ada beberapa faktor, baik internal maupun eksternal tubuh, yang berkontribusi terhadap penuaan kulit. Faktor internal meliputi hal-hal seperti genetika, sel, hormon, dan proses metabolisme, sedangkan penyebab eksternal meliputi hal-hal seperti paparan cahaya yang terlalu lama, polusi, bahan kimia, dan racun. Bersama-sama, penyebab ini menambah gangguan kumulatif pada struktur dan fisiologi kulit, dengan demikian mengubah tampilan kulit di setiap tingkatan. Gravitasi, aktivitas otot, hilangnya lemak subkutan dan subkutan dalam jumlah yang signifikan, serta topangan dari tulang-tulang skeleton yang hilang, semuanya berkontribusi terhadap penuaan kulit wajah secara keseluruhan. Faktor tersebut mengakibatkan kulit menjadi kendur dan kontur tubuh berubah (Ganceviciene *et al.*, 2012).

#### 3.2.2 Faktor Penuaan Kulit (*Skin Aging*)

Penyebab penuaan dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori besar, antara lain sebagai berikut:

### 1. Penuaan ekstrinsik

Penyebab penuaan ekstrinsik diakibatkan oleh penurunan aktivitas enzim antioksidan dan kemampuan pertahanan antioksidan, hal tersebut secara bersamaan terjadi kerusakan yang menumpuk dan timbul adanya produk oksidatif, immunomodulasi, serta stimulasi karsinogenesis dan melanogenesis.

### 2. Penuaan intrinsik (*chronologic aging, true aging, intrinsic aging*)

Penuaan intrinsik adalah proses penuaan yang terjadi secara alami (fisiologis) yang disebabkan karena variabel internal termasuk gen, hormon, metabolisme, dan bahkan latar belakang etnis seseorang. Sebagai hasil dari proses ini, kulit akan terlihat mengalami penuaan seiring berjalannya waktu (Ahmad and Damayanti, 2018).

#### **3.2.3 Tanda Penuaan Kulit (*Skin Aging*)**

Kulit ialah lapisan terluar tubuh dan bersentuhan langsung dengan hal berwujud di sekitarnya. Terjadinya proses penuaan dapat dilihat pada kondisi tubuh di bagian kulit. Kolagen dan elastin pada kulit rusak secara alami seiring pertambahan usia. Kondisi ini muncul dengan sendirinya sebagai gejala penuaan kulit. Gejala penuaan kulit, antara lain:

#### 1. Pembesaran pori-pori wajah

Pori-pori wajah akan membesar saat kulit kehilangan elastisitasnya, sehingga menyebabkan tampilan kulit wajah memburuk dan sering berjerawat apabila permasalahan tersebut tidak segera diatasi.

#### 2. Kulit kendur

Saat kulit rapuh dan tipis, kepadatannya berkurang yang mengakibatkan kulit mengendur. Wanita berusia 50 tahun ke atas berisiko terkena kondisi ini.

### 3. Bintik-bintik gelap

Radiasi UV yang berlebihan dari matahari menyebabkan bintik-bintik gelap, sering dikenal sebagai bintik flek hitam, terbentuk pada kulit di atas usia 30 tahun.

### 4. Keriput

Lipatan kulit atau kerutan merupakan indikasi penuaan yang terjadi pada kulit. Alis, sudut luar mata, dan lainnya, ialah bagian umum terjadinya kerutan.

### 5. Kerutan

Penuaan kulit menyebabkan garis-garis halus atau kerutan yang dapat muncul di berbagai bagian wajah. Dahi, kelopak mata bagian bawah, dan pipi dapat menunjukkan tanda-tanda penuaan, begitu pula adanya garis pada wajah saat tersenyum. Kerutan terbentuk dan semakin dalam dari waktu ke waktu karena ekspresi wajah yang berulang.

### 6. Kulit kusam

Kusam adalah gejala khas penuaan kulit. Seiring pertambahan usia, kulit seseorang akan kehilangan elastisitas dan pancaran cahaya, sehingga seseorang akan tampak lebih tua.

### 7. Kulit Kering

Seseorang yang berusia di atas 20 tahun cenderung mengalami kondisi kulit kering. Sejalan dengan usia yang semakin bertambah, kulit akan mengalami penurunan kelenjar minyak yang akan menyebabkan kekeringan pada kulit.



### 3.2.4 Terapi Aging

#### 1. Secara Kimiawi

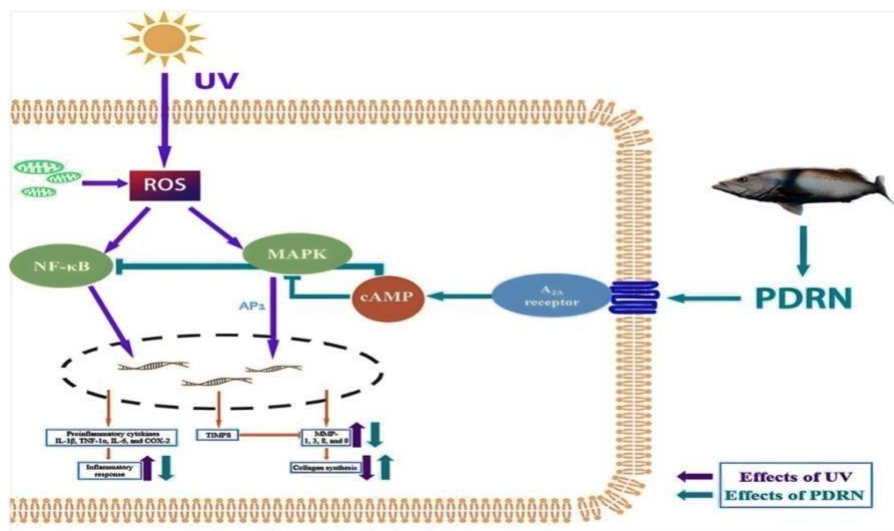
- a. Pengelupasan kulit secara kimiawi (*chemical peeling*): dalam/ medium/ superfisial
- b. Pemakaian obat topikal
  - 1) Stem sel: *Growth factor* dan sitokin;
  - 2) Hormon estrogen;
  - 3) Anti oksidan (*alpha lipoic acid (ALA)*), ekstrak teh hijau, vitamin C, E, dan lain-lain;
  - 4) Asam Hialuronat;
  - 5) DNA Salmon;
  - 6) Tretinoin;
  - 7) Asam polihidroksi / asam beta hidroksi / asam hidroksi.

#### 2. Secara Fisik

- a. *Intense Pulsed Light (IPL)*;
- b. *Laser resurfacing*;
- c. Toksin Botulinum (Botox);
- d. *Skin Filler* (injeksi kolagen, injeksi DNA Salmon, injeksi lemak autolog);
- e. Dermabrasi mikrodermabrasi (Suzliana, 2020)

### 3.3 Tinjauan DNA Salmon

#### 3.3.1 Mekanisme Injeksi DNA Salmon pada Kulit



**Gambar 3.2 Mekanisme PDRN pada Kulit (Khan *et al.*, 2022)**

Polideoksiribonukleotida (PDRN) adalah campuran polinukleotida aktif yang terutama diekstraksi dan dimurnikan dari sel kulit atau sperma ikan salmon *Oncorhynchus mykiss* atau *Oncorhynchus keta*. Polideoksiribonukleotida memiliki berat molekul 50-1500 kDa. Salah satu kelebihan PDRN adalah memiliki persentase DNA tinggi tanpa protein aktif atau peptida, sehingga tidak memicu reaksi hipersensitivitas (Kim *et al.*, 2021).

Polideoksiribonukleotida merupakan agonis terhadap reseptor adenosin A<sub>2A</sub> yang mengatur aliran darah miokardium, menekan aktivasi sel imun, serta mengatur pelepasan glutamat dan dopamin. Mekanisme PDRN bergantung pada aktivasi reseptor adenosin A<sub>2A</sub> yang memodulasi respons inflamatori, proses apoptosis dan memperbaiki jaringan. Aktivasi reseptor A<sub>2A</sub> menghambat jalur pensinyalan NF-κB dan MAPK, di mana jalur-jalur tersebut diaktivasi oleh ROS. Inhibisi jalur NF-κB akan mencegah pelepasan sitokin pro-inflamasi dan menstimulasi pelepasan sitokin anti-inflamatori. Aktivasi reseptor A<sub>2A</sub> juga

meningkatkan konsentrasi CAMP yang menghambat jalur MAPK. Selain itu, PDRN merangsang sintesis asam nukleat dengan berperan sebagai sumber pirimidin dan purin. Berdasarkan mekanisme aksinya, PDRN memiliki beberapa sifat terapeutik, termasuk promosi angiogenesis, anti-apoptosis, anti-inflamasi, anti-iskemik, dan aktivitas perbaikan jaringan (Lee *et al.*, 2019; Ko *et al.*, 2020).

Mekanisme PDRN sebagai agen peremajaan kulit yaitu menstimulasi sintesis kolagen melalui aktivasi reseptor A2A. Aktivasi reseptor A2A juga memediasi anti-inflamasi yang ditunjukkan melalui peningkatan produksi IL-10 sebagai sitokin anti-inflamatori, serta menekan produksi nitrit oksida dan sitokin pro-inflamatori seperti IL-12, TNF- $\alpha$ , COX-2, IL-7, dan IL-1 $\beta$  (Khan *et al.*, 2022). Perbaikan kulit juga didukung oleh properti angiogenesis dari PDRN yang dilakukan melalui peningkatan ekspresi VEGF sebagai regulator angiogenesis utama. Hal ini menyebabkan peningkatan CD31, transglutaminase-II, dan angioprotein yang mendukung aktivitas angiogenesis.

Selain memperbaiki jaringan, PDRN juga menghambat sintesis melanin melalui penurunan aktivitas tirosinase pada antibodi melanin, bersamaan dengan penurunan *melanocyte inducing transcription factor* (MITF) dan *tyrosinase-related protein 1* (TRP-1). Proses-proses ini akan mengurangi kandungan melanin pada melanosit. Kaskade enzim tirosinase dari TRP-1 dan TRP-2 merupakan jalur yang bertanggung jawab atas produksi melanin oleh melanosit. Tirosinase adalah enzim utama yang bertanggung jawab atas konversi tirosin menjadi dopaquinon, sedangkan MITF adalah regulator esensial dalam ketahanan hidup dan proliferasi melanosit. Oleh karena itu, PDRN mampu menekan melanogenesis melalui inhibisi ekspresi gen melanogenik dan aktivitas enzim tirosinase (Y. J. Kim *et al.*, 2020).

### 3.3.2 Peran DNA Salmon pada Kulit

**Tabel 3.1 Rangkuman Efek DNA Salmon Berupa Peremajaan Kulit**

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Peremajaan kulit	Injeksi dermal <i>filler</i>	Injeksi PDRN dermis	Tinjauan pustaka	Sintesis kolagen, ekspresi MMP-1, ekspresi elastase, tekstur kulit	PDRN meningkatkan kualitas kulit, memperlambat penuaan, dan meningkatkan regenerasi dermis	Khan <i>et al.</i> (2022)
Peremajaan kulit	Injeksi gel intradermal	Injeksi gel intradermal dilakukan di area periokular, perioral, dan nasolabial. Injeksi dilakukan dalam tiga sesi. Sesi pertama injeksi PN-HPT® 10 mg/mL 20 mL, asam hyaluronat 10 mg/mL, dan manitol 200 mM, sesi kedua injeksi PN-HPT® 20 mg/mL sebanyak 2 mL setelah 3 minggu, dan sesi ketiga dengan dosis pertama setelah 6 minggu	Kohort prospektif pada 40 subjek perempuan	Kualitas dan tekstur kulit keseluruhan, determinan kualitas kulit (keriput dan kekasaran kulit, elastisitas kulit, kecerahan), dan jaringan parut setelah 6-8 minggu	Perbaikan kualitas dan tekstur kulit keseluruhan ( $7,0 \pm 1,06$ menjadi $7,8 \pm 0,99$ ), perbaikan keriput dan kekasaran kulit (-17,1%), elastisitas (+39,6%), dan kecerahan (+51,1%) secara signifikan. Jaringan parut menurun dari $7,6 \pm 1,32$ menjadi $4,2 \pm 2,13$ . Tidak ada efek samping bermakna selain ketidaknyamanan, iritasi, dan nyeri ringan pada area injeksi	Cavallini <i>et al.</i> (2022)



Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Peremajaan kulit	Injeksi dermal <i>filler</i>	Injeksi PN <i>filler</i> (Rejuran ®) berisi PN 20 mg/mL sebanyak 1 mL di masing-masing pipi Injeksi dilakukan setiap 2 minggu dengan total 4 sesi	Laporan kasus pada 5 subjek wanita berusia 30-40 tahun.	Ketebalan kulit, melanin, pori-pori, keriput, kekenduran, warna kulit, kelembaban, dan sel mati	Injeksi <i>filler</i> dermis PN menunjukkan peremajaan kulit signifikan berdasarkan perbaikan ketebalan kulit dan pori-pori untuk wanita berusia sekitar 30 tahun, serta perbaikan warna kulit, melanin, keriput, dan kekenduran untuk wanita berusia sekitar 40 tahun	Park <i>et al.</i> (2016)
Peremajaan kulit	<i>Microneedle</i>	Kombinasi PDRN 0,18 mM, vitamin C 0,25 mM, dan niasinamid 0,55 mM membentuk PVN 1 MM	Eksperimental <i>in vitro</i> pada keratinosit dan <i>in vivo</i> pada mencit yang terpapar radiasi UV B	<i>Photoaging</i> dan pigmentasi	PVN melalui <i>microneedle</i> menurunkan melanogenesis serta destruksi kolagen dan elastin oleh MMP, sehingga mengurangi pigmentasi dan meningkatkan elastisitas	Kim <i>et al.</i> (2022)

Tabel 3.2 Rangkuman Efek DNA Salmon Berupa Anti Hiperpigmentasi

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Anti-hiperpigmentasi	PDRN pada kultur sel	PDRN 500 µg/mL dan 1000 µg/mL pada kultur sel melanoma murin B16-F10 dievaluasi menggunakan PCR, spektrofotometer, dan pengecatan Fontana-Masson	Eksperimental <i>in vitro</i>	Melanogenesis, biogenesis mitokondria, aktivitas elastase, MMP-1, MITF, tirosinase	PDRN memiliki aktivitas antioksidan bergantung dosis akibat peningkatan biogenesis mitokondria. Inhibisi tirosinase mengurangi pigmentasi. Gen MITF sebagai faktor transkripsi melanosit juga mengalami penurunan	Kim <i>et al.</i> (2020)
Anti-hiperpigmentasi	Injeksi intradermal PDRN (Placentex®)	Injeksi Placentex® intradermal manual 0,05-0,1 mL/1 cm <sup>2</sup> sebanyak 1 mL selama 3 sesi dalam interval 4 minggu	Eksperimental (studi pilot) pada 6 pasien wanita Korea	Kadar melanin, aktivitas tirosinase, kadar MITF, dan TRP-1	Penurunan kandungan melanin, aktivitas tirosinase, ekspresi MITF dan TRP-1. Terdapat perbaikan lesi hiperpigmentasi pada subjek setelah 3 sesi injeksi PDRN	Noh <i>et al.</i> (2016)
Anti-hiperpigmentasi	<i>Microneedle</i>	Kombinasi PDRN 0,18 mM, vitamin C 0,25 mM, dan niasinamid 0,55 mM membentuk PVN 1 MM	Eksperimental <i>in vitro</i> pada keratinosit dan <i>in vivo</i> pada mencit yang terpapar radiasi UV B	Melanogenesis	PVN menurunkan menurunkan sinyal melanogenesis dan sinyal yang berhubungan dengan melanosom. Ekspresi NNT, GSH/GSSG, dan NADPH/NADP <sup>+</sup> yang berperan menginhibisi melanogenesis meningkat setelah pemberian PVN	Park <i>et al.</i> (2022)

Tabel 3.3 Rangkuman Efek DNA Salmon Berupa Efek Viskositas Kulit

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Viskositas kulit	Injeksi dermal <i>filler</i>	Injeksi asam hyaluronat-polinukleotida pada mencit SKH1	Eksperimental <i>in vivo</i> pada 5 mencit SKH1 per kelompok berusia 6 minggu	Efikasi dan keamanan injeksi (morfologi, elastisitas, viskositas, sitotoksitas dan proliferasi, migrasi sel, sintesis kolagen, durabilitas, histologi, ekspresi TRPV4)	Injeksi HA dan HA-PN tidak menunjukkan perbedaan morfologi. Injeksi HA-PN memiliki nilai viskositas dan elastisitas yang lebih tinggi, menginduksi migrasi sel, dan stimulasi sintesis kolagen pada mencit setelah 24 minggu. Keamanan dan durabilitas kedua injeksi setara	J. H. Kim <i>et al.</i> (2020)

Tabel 3.4 Rangkuman Efek DNA Salmon Berupa Perbaikan Jaringan Parut

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Perbaikan jaringan parut	Injeksi intradermal	Injeksi <i>Highly Purified Polynucleotides</i> (PN-HPT) 4 mL subdermal. Kelompok kontrol mendapatkan injeksi normal salin 4 mL. Injeksi diulang setelah 3 minggu	<i>Randomized controlled trial double-blind</i> pada subjek 20 wanita berusia 30-50 tahun dengan jaringan atrofik <i>grade</i> 3-5 (10 eksperimental dan 10 kontrol)	Luaran primer: jaringan parut dan kualitas dermis Luaran sekunder: tingkat kepuasan pasien sebelum dan sesudah terapi. <i>Follow-up</i> dilakukan 1 bulan dan 3 bulan setelah injeksi	Injeksi PN-HPT menunjukkan perbaikan keriput, tekstur kulit, dan penurunan jaringan parut dibandingkan kontrol. Subjek memiliki tingkat kepuasan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol	Araco and Araco (2021)

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Perbaikan jaringan parut	Injeksi PDRN intraperitoneal	Injeksi PDRN (Placentex Integro®) 8 mg/kg intraperitoneal pada hari ke-3 dan ke-7 sesudah insisi	Eksperimental <i>in vivo</i> pada 24 tikus <i>Sprague-Dawley</i> yang telah di insisi pada otot panniculus carnosus	Pembentukan jaringan parut berdasarkan HMGB-1, infiltrasi sel inflamatori, dan ukuran jaringan parut	PDRN mengurangi luas jaringan parut, infiltrasi sel inflamatori, dan meningkatkan sintesis kolagen	Jeong <i>et al.</i> (2017)

**Tabel 3.5 Rangkuman Efek DNA Salmon Berupa Regenerasi Kulit**

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Regenerasi kulit	Injeksi PDRN pada kultur sel	Aplikasi PDRN dosis bertahap (0, 1, 5, 10, 50, dan 100 µg/ml) pada kultur sel fibroblas dan keratinosit manusia pada jam ke-24, 48, dan 72	Eksperimental <i>in vitro</i>	Kadar kolagen dan sitokin inflamatori	PDRN meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas melalui fosforilasi dan akumulasi kolagen, sedangkan MMP terinhibisi. PDRN meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit melalui inhibisi fosforilasi ERK, sehingga menurunkan ekspresi sitokin inflamatori	Shin <i>et al.</i> (2023)



<b>Efek</b>	<b>Formulasi</b>	<b>Aplikasi</b>	<b>Desain Penelitian</b>	<b>Parameter</b>	<b>Hasil</b>	<b>Referensi</b>
Regenerasi jaringan	Injeksi intramuskular dan sediaan topikal	Injeksi intramuskular dan aplikasi topikal PDRN pada jaringan terkait	Tinjauan pustaka pada 34 studi <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> , dan uji eksperimental	Penyembuhan luka dan regenerasi jaringan	PDRN memfasilitasi regenerasi jaringan dan kulit melalui aktivasi reseptor A2A yang memiliki efek anti-inflamatori. Didukung oleh peningkatan sintesis kolagen dan penurunan fibrosis, PDRN mempercepat penyembuhan luka tanpa efek samping bermakna. Dosis ideal injeksi PDRN adalah 8 mL/kg	Colangelo <i>et al.</i> (2020)
Regenerasi jaringan	Injeksi PDRN	Injeksi PDRN 3-5 kali pada jaringan yang terlibat	Tinjauan pustaka pada 29 studi tahun 1990-2016	Regenerasi jaringan	PDRN meningkatkan penyembuhan dan perbaikan jaringan serta mempercepat penutupan luka melalui peningkatan proliferasi sel, produksi matriks ekstrasel, dan meningkatkan VEGF	Veronesi <i>et al.</i> (2017)

Tabel 3.6 Rangkuman Efek DNA Salmon Berupa Penyembuhan Luka

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Penyembuhan luka	Injeksi PDRN dari <i>O. mykiss</i> , injeksi dan krim PDRN dari <i>O. keta</i>	Injeksi PDRN dari <i>O. mykiss</i> (Placentex®), injeksi PDRN dari <i>O. keta</i> (Rejuvenex®), krim PDRN dari <i>O. keta</i> (Rejuvenex® cream) diaplikasikan setelah insisi	Eksperimental <i>in vivo</i> pada 60 mencit yang dibagi menjadi empat kelompok: injeksi <i>O. mykiss</i> , injeksi <i>O. keta</i> , krim <i>O. keta</i> , dan salin normal	Penyembuhan luka berdasarkan gambaran makroskopik, ukuran luka, gambaran histologi, imunohistokimia, dan ELISA Evaluasi dilakukan setelah insisi, pada hari ke-4, 7, dan 10	Pengurangan ukuran luka diamati pada injeksi <i>O. keta</i> dan <i>O. mykiss</i> . Krim PDRN <i>O. keta</i> menunjukkan penyembuhan luka lebih baik dibandingkan salin, namun tidak se-optimal injeksi	Lee <i>et al.</i> (2018)
Penyembuhan luka	Injeksi subdermal dan gel topikal	Pengaplikasian PDRN pada jaringan yang mengalami kerusakan	Tinjauan pustaka	Regenerasi jaringan dan angiogenesis	PDRN mempercepat penyembuhan luka, memicu angiogenesis, dan bersifat anti-inflamatori melalui aktivasi reseptor adenosin A2A	Squadrito <i>et al.</i> (2017)
Penyembuhan luka	Aplikasi PDRN	Pengaplikasian PDRN pada jaringan yang mengalami kerusakan	Tinjauan pustaka pada 5 studi <i>in vitro</i> , 9 studi <i>in vivo</i> , dan 5 uji klinis	Penyembuhan luka dan iskemia	PDRN meningkatkan proses regenerasi jaringan fisiologis melalui stimulasi pertumbuhan dan proliferasi sel, perbaikan DNA, ekspresi VEGF, aksi anti-inflamatori, dan re-epitelialisasi	Galeano <i>et al.</i> (2021)

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Penyembuhan luka	Injeksi intraperitoneal	Injeksi PDRN dosis rendah (<50 kDa), dosis sedang (50-1500 kDa), dan dosis tinggi (>1500 kDa) di area bekas <i>biopsy punch</i> pada mencit	Eksperimental <i>in vivo</i> pada 32 mencit jantan berusia 8 minggu (8 subjek kontrol, 8 subjek dosis rendah, 8 subjek dosis sedang, dan 8 subjek dosis tinggi)	<i>Scratch assay</i> dan <i>western blot</i>	Proses penyembuhan luka tidak berbeda signifikan antar ukuran molekul. PDRN 50-1500 kDa menunjukkan kualitas penyembuhan luka terbaik dengan migrasi sel paling optimal dibandingkan ukuran molekul lainnya	Hwang <i>et al.</i> (2018)
Penyembuhan luka	<i>Hydrogel</i> alginat berisi PRN	Pengaplikasian <i>hydrogel</i> alginat berisi PRN selama 14 hari	Eksperimental <i>in vivo</i> pada mencit, <i>in vitro</i> pada fibroblas normal dan fibroblas DM	Kadar PDRN dan penyembuhan luka	PDRN dalam <i>hydrogel</i> alginat memiliki konsentrasi tertinggi dibandingkan sediaan lainnya. PDRN menginduksi proliferasi sel dan ekspresi faktor angiogenik optimal	Shin <i>et al.</i> (2020)
Penyembuhan luka	Injeksi intraperitoneal	Injeksi PDRN (Placentex Integro) intraperitoneal 8 mg/kg selama 7 hari pada luka pasca laser ablasi di tikus	Eksperimental <i>in vivo</i> pada 12 tikus Sprague-Dawley berusia 8 minggu (6 eksperimental dan 6 kontrol)	Penyembuhan luka secara klinis, histopatologi, imunohistokimia, dan VEGF	Penyembuhan luka lebih cepat diamati pada kelompok yang mendapatkan injeksi PDRN. Temuan histopatologi menunjukkan jaringan granulasi lebih tebal, sedangkan imunohistokimia	Yu and Lee (2017)

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
					menunjukkan kadar VEGF dan pembuluh darah lebih tinggi pada kelompok PDRN	

**Tabel 3.7 Rangkuman Efek DNA Salmon Berupa Anti-inflamasi**

Efek	Formulasi	Aplikasi	Desain Penelitian	Parameter	Hasil	Referensi
Anti-inflamasi	PDRN topikal dan injeksi	Pengaplikasian PDRN pada jaringan yang mengalami kerusakan	Tinjauan pustaka pada 8 studi <i>in vitro</i> , 20 studi <i>in vivo</i> , dan 21 penelitian lainnya	Kontrol inflamasi dan perbaikan jaringan	PDRN memiliki properti anti-inflamatori yang mempromosikan proliferasi sel, deposisi matriks ekstrasel, dan vaskularisasi yang mendukung regenerasi kulit	Colangelo <i>et al.</i> (2020)
Anti-inflamasi	PDRN topikal, injeksi, dan laser	Pengaplikasian PDRN pada jaringan yang mengalami kerusakan	Tinjauan pustaka pada 40 studi <i>O. mykiss</i> dan 29 studi <i>O. keta</i>	Efek terapeutik	<i>O. keta</i> dan <i>O. mykiss</i> merupakan sumber utama PDRN dengan properti anti-inflamatori dan penyembuhan luka	Kim <i>et al.</i> (2021)



### 3.3.3 Efek Samping Injeksi DNA Salmon pada Kulit

Prosedur mikroinjeksi dilakukan dengan cara menyuntikkan cairan ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam, kemudian cairan yang disuntikkan akan bertindak sebagai "*booster*" untuk meningkatkan elastisitas dan viskositas kulit, mengurangi kerutan, kekenduran, hiperpigmentasi, dan jaringan parut pada kulit secara keseluruhan. Teknik penyuntikan ini memungkinkan DNA Salmon untuk mencapai lapisan kulit yang membutuhkan peremajaan, sehingga memberikan hasil yang lebih efektif dan tahan lama dibandingkan dengan penggunaan produk perawatan kulit yang hanya bekerja pada permukaan kulit (Colangelo *et al.*, 2020). Berbagai komplikasi yang dapat terjadi akibat prosedur mikroinjeksi antara lain:

#### 1. Kemerahan atau *erythema*

Efek samping yang umum setelah melakukan prosedur mikroinjeksi adalah kemerahan atau *erythema* pada area yang disuntikkan. Kemerahan yang terjadi bersifat sementara dan merupakan reaksi alami dari kulit terhadap prosedur penyuntikan. Efek kemerahan dapat menjadi lebih parah dan berlangsung lama, terutama jika pasien memiliki kulit sensitif atau cenderung mengalami reaksi alergi terhadap bahan yang disuntikkan (Signorini *et al.*, 2016).

#### 2. Memar atau hematoma

Memar merupakan efek samping yang sering terjadi setelah melakukan prosedur mikroinjeksi. Hal ini disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah kecil di bawah permukaan kulit akibat prosedur penyuntikan (Goodman *et al.*, 2020). Memar akan memudar dalam beberapa hari atau minggu setelah tindakan.

Namun pada beberapa kasus tertentu, memar dapat berlangsung lebih lama tergantung pada sensitivitas dan kondisi kulit individu.

### 3. Pembengkakan atau edema

Penumpukan cairan atau inflamasi akibat proses penyuntikan suatu cairan ke dalam kulit dapat mengakibatkan terjadinya suatu pembengkakan pada lokasi yang dilakukan penyuntikan (Signorini *et al.*, 2016).

### 4. Reaksi alergi

Salah satu efek samping yang paling serius setelah melakukan tindakan mikroinjeksi suatu cairan pada kulit ialah reaksi alergi. Reaksi alergi dapat terjadi pada individu yang memiliki riwayat alergi terhadap bahan-bahan tertentu atau memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah. Reaksi alergi dapat menyebabkan gejala seperti gatal-gatal, ruam kulit, pembengkakan yang parah, bahkan anafilaksis dalam kasus yang sangat langka (Signorini *et al.*, 2016).

