

Penuaan Kulit dan Terapi yang Aman Bagi Geriatri: Artikel Review

Skin aging and It's Safe Management for Geriatrics: Review Article

Flora Ramona Sigit Prakoeswa^{1,*}, Winda Atika Sari²

¹Dermatology and Venereology Department, Medical Faculty
Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

²Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

*Email Korespondensi: frsp291@ums.ac.id

Abstrak

Geriatri memiliki karakteristik kulit yang berbeda dibandingkan kulit pada usia muda. Terjadi perubahan faktor penuaan intrinsik dan ekstrinsik bersamaan sehingga menyebabkan penuaan kulit yang ditandai dengan kerutan, penurunan elastisitas, serta perubahan tekstur. Susunan kolagen pada geriatri mengalami penurunan dan terjadi peningkatan matriks metaloproteinase yang mengakibatkan penuaan kulit. Kondisi tersebut bersamaan dengan paparan UVR, infeksi, dan faktor risiko lainnya menyebabkan berbagai masalah kulit seperti contohnya xerosis cutis, ulkus decubitus, dermatofitosis, dan herpes zooster. Masalah kulit dapat dicegah dengan mengubah gaya hidup, menggunakan kosmetik, obat-obatan, dan perawatan. Pencegahan ini terus berkembang dan masih diteliti hingga saat ini untuk mendapatkan hasil yang optimal dan paling sesuai dengan kondisi kulit. Pengobatan penyakit kulit pada geriatri harus dilakukan dengan hati-hati mengingat multimorbiditas dan imunosupresi yang kerap terjadi pada geriatri. Artikel ini membahas perbedaan kulit pada geriatri, mekanisme penuaan kulit, penyakit kulit tersering, pencegahan, dan pengobatan yang aman pada geriatri.

Kata Kunci: penuaan kulit, faktor intrinsik, faktor ekstrinsik, pencegahan, strategi terapi

Abstract

Geriatric have different skin characteristic compared with they who are in young age. There is a change in both intrinsic and extrinsic aging factors causing skin aging which is marked by skin wrinkles, loss of elasticity, and textural changes. The composition of collagen in geriatrics has decreased and there is an increase in matrix metalloproteinases resulted in skin aging. These conditions together with exposure to UVR, infection, and other risk factors cause various skin

problems such as xerosis cutis, decubitus ulcers, dermatophytosis, and herpes zoster. Skin problems can be prevented by changing lifestyles, using some cosmetics, medications, and having treatments. The prevention methods continues to grow and is still being researched to get optimal results and best suit skin conditions. Treatment of skin diseases in geriatrics should be carried out with caution considering the multimorbidity and immunosuppression that often occur in geriatrics. This article discusses skin differences in geriatrics, mechanisms of skin aging, common skin diseases, prevention, and safe treatment in geriatrics.

Keywords: skin aging, intrinsic factors, extrinsic factors, prevention, treatment strategic

Submitted: 29 July 2022

Revision: 09 August 2022

Accepted: 29 October 2022

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1294>

1 Pendahuluan

Kulit manusia pada umumnya memiliki tiga lapisan secara struktural, yaitu lapisan epidermis, dermis, dan jaringan subkutan [1], [2]. Lapisan epidermis merupakan lapisan paling atas kulit yang berfungsi untuk pertahanan pertama dari kerusakan eksogen seperti zat polutan dan sinar matahari, mencegah infeksi, dan meregulasi suhu tubuh. Lapisan ini dari dalam keluar tersusun atas stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, and stratum corneum. Sedangkan pada lapisan dermis terdiri dari dua lapisan jaringan ikat yang batasnya kurang jelas, yaitu lapisan papiler dan retikuler. Lapisan papiler adalah lapisan atas, lebih tipis, terdiri dari jaringan ikat longgar dan kontak epidermis. Lapisan retikuler adalah lapisan yang lebih dalam, lebih tebal, kurang seluler, dan terdiri dari jaringan ikat padat/berkas serat kolagen. Selain itu lapisan dermis tersusun dan diperkuat oleh extracellular matrix (ECM), dimana salah satu komponen utama dari ECM adalah kolagen [3]. Masing-masing jenis kolagen memiliki peran fungsional penting yang berbeda di kulit. Kolagen tipe I dan III dianggap merupakan kolagen utama yang berfungsi membentuk serat pada dermis manusia. Selain itu, dermis mengandung kolagen tipe IV, V, VI, dan VII. Kolagen tipe I merupakan komponen utama yang memberikan kekuatan tarik atau memperkuat dermis kulit sehingga berperan

dalam mempertahankan integritas kulit [4]. Lapisan terakhir kulit yaitu lapisan hypodermis atau subkutis tersusun dari lemak dan beberapa komponen kulit seperti folikel rambut, neuron sensorik, dan pembuluh darah [5]. Ketiga lapisan kulit inilah yang menyusun lapisan pertahanan kulit dan mencegah kerusakan bagian dalam tubuh manusia. Apabila terjadi kerusakan akibat faktor eksternal ataupun faktor internal, hal itu akan mempercepat terjadinya proses penuaan kulit. Pada proses penuaan kulit, ketiga komponen ini mengalami perubahan degeneratif, di mana perubahan pada dermis yang tersusun atas matriks dan kolagen adalah bagian yang paling jelas terjadi penuaan. Selama penuaan, kolagen tipe I (kolagen terbanyak di lapisan dermis) mengalami perubahan organisasi dan struktural, sintesis protein ECM berkurang, dan lebih banyak metaloproteinase yang mendegradasi matriks sehingga terjadi fragmentasi fibril kolagen yang menyebabkan hilangnya kekuatan mekanik secara keseluruhan [6]. Sehingga peran kolagen disini sangat penting dalam menjaga integritas kulit.

Secara umum, penuaan kulit dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan intrinsik terjadi seiring dengan bertambahnya usia individu dan ditandai dengan kerutan halus serta epidermis yang menipis. Sebaliknya, penuaan ekstrinsik ditandai dengan kerutan yang dalam, kelemahan kulit, serta

hiperpigmentasi, dan terutama disebabkan oleh paparan sinar matahari. Terlepas dari jenis penuaan, kerutan dan penurunan elastisitas adalah fenomena khas penuaan kulit dan hasil dari atrofi dermis yang terjadi secara progresif [1], [2]. Perubahan fisiologis pada kulit yang menua meliputi perubahan struktural dan biokimia serta perubahan persepsi neurosensoris, permeabilitas, respon terhadap cedera, dan peningkatan insidensi penyakit kulit. Meskipun jumlah lapisan sel tetap stabil, kulit menipis secara progresif selama kehidupan dewasa dengan kecepatan yang semakin cepat terutama di bagian epidermis. Ketebalan berkurang rata-rata sekitar 6,4% per dekade, terkait dengan penurunan terkait jumlah sel epidermis [7]. Seiring dengan bertambahnya usia kulit, keratinosit berubah bentuk menjadi lebih pendek dan lebih lebar, sedangkan korneosit menjadi lebih besar sebagai akibat dari penurunan pergantian epidermis. Jumlah melanosit yang aktif menurun dengan kecepatan 8% hingga 20% per dekade, sehingga menyebabkan pigmentasi yang tidak merata pada kulit lansia. Kandungan lipid pada kulit yang menua berkurang sebanyak 65%. Perubahan komposisi asam amino pada kulit yang menua dapat menurunkan jumlah faktor pelembap alami kulit, sehingga menurunkan kapasitasnya untuk mengikat air yang akan mengarah pada kulit yang kering, tidak elastis, dan mudah mengalami kerusakan sehingga polutan atau patogen dapat dengan mudah menembus lapisan kulit [1], [7].

Perjalanan waktu menyebabkan struktur serta fungsi kulit terpengaruh. Efek dari penuaan kulit tidak hanya berdampak pada kosmetik dan sosial yang merugikan, namun memiliki dampak yang lebih besar dengan kondisi dermatologis yang beberapa di antaranya memberikan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Telah dilaporkan bahwa mayoritas orang di atas usia 65 memiliki setidaknya satu gangguan kulit. Di Inggris, 70% orang tua mengalami masalah kulit, dan banyak di antaranya dapat dicegah. Selain itu, orang tua dengan kondisi dermatologis memiliki peningkatan beban depresi. Seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, pemeliharaan kesehatan kulit menjadi semakin penting [8].

Penuaan pada kulit dilihat dari dua proses biologis : penuaan alami atau faktor intrinsik dan perubahan yang disebabkan oleh interaksi kulit dengan lingkungan atau faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik diantaranya termasuk peningkatan pH, penurunan tingkat pergantian stratum korneum, menurunnya *stratum corneum hydration* (SCH) dan menurunnya *transepidermal water loss* (TEWL). Pada lansia, fungsi kelenjar sebaceous menurun, terutama pada ekstremitas, sebagian dari hormon seks berkurang, menyebabkan kurang emolliation endogen. Dengan menurunnya TEWL dan kelembaban epidermis, akan memungkinkan penetrasi dari iritan dan antigen sehingga memudahkan terjadinya iritasi serta infeksi [9].

Gaya hidup sangat mempengaruhi penampilan dan fungsi kulit, dan ada bukti signifikan bahwa faktor lingkungan utama yang mempengaruhi biologi kulit adalah paparan sinar matahari kronis (radiasi ultra violet [UVR]). Ada juga semakin banyak bukti bahwa merokok, status hormonal, dan pencemaran lingkungan berkontribusi pada penampilan kulit yang menua [10]. Akumulasi gaya hidup yang buruk menghasilkan kerusakan struktural dan fungsional pada ECM (*extracellular matrix*) yang mendasari gambaran klinis kulit yang menua secara intrinsik dan ekstrinsik [11].

Paparan UVR yang lama dan berulang dapat merusak kulit dan menyebabkan perubahan kulit secara jinak maupun ganas. Insidensi kanker kulit serta morbiditas dan mortalitasnya meningkat di seluruh dunia seiring dengan bertambahnya usia [12]. Selain itu, pada usia lanjut seiring dengan gangguan mobilitas, dimana berisiko untuk memiliki komorbid seperti gangguan kardiovaskular, diabestes mellitus merupakan prediktor kuat terjadinya luka kronis seperti contohnya ulkus diabetik [13].

Kulit kering (*xerosis cutis*) adalah salah satu kondisi paling umum pada orang tua di seluruh dunia. Kulit kering yang parah dapat menyebabkan kurang tidur pada lansia, pruritus, dan garukan secara terus menerus dapat menyebabkan *cracking*, perdarahan, dan infeksi. Xerosis kutis sering terjadi pada ekstremitas atas, badan, dan paling sering pada kaki. Pathogenesis dari penyakit ini multifaktorial. Pada studi perawatan jangka panjang di Eropa, Amerika Utara, dan Asia, xerosis cutis adalah masalah kulit paling umum

(insidensi mencapai hingga 85%) diikuti oleh penyakit jamur (hingga 57%). Selain itu, perubahan kulit non maligna seperti *lentiginos* dan keratosis seboroik mencapai angka 87% [14].

Selain *xerosis cutis*, penyakit jamur kulit juga sering ditemui pada populasi lansia di seluruh dunia. Untuk setiap 1 tahun usia lanjut, ada sekitar 10% peningkatan risiko infeksi jamur. Immunoesensi dan perubahan fungsi *barrier* kulit (termasuk penurunan fungsi deskuamasi korneosit seiring bertambahnya usia) diperkirakan merupakan penyebab penyakit jamur kulit pada lansia. *Cell-mediated immunity* penting dalam respons inflamasi terhadap dermatofita. Neutrofil, yang merupakan pertahanan lini pertama melawan *Candida*, telah menurunkan aktivitas oksidatif dan fagositosis dengan penuaan [15].

Pasien geriatri dipengaruhi oleh berbagai kondisi kulit dan penyakit dermatologis, keterbatasan fungsional dan penyakit kronis. Masalah kulit sangat umum pada populasi lanjut usia. Berdasarkan laporan *Associate Parliamentary Group on Skin (APGS)* pada tahun 2000, menyoroti bahwa pada lansia masih sangat kurang kepekaan terhadap kebutuhan perawatan kulit dan masalah kulit terkait penuaan [16]. Pada laporan tersebut juga ditemukan bahwa pelatihan bagi para professional kesehatan untuk mengelola kebutuhan perawatan kulit pada lansia pun masih kurang, serta intervensi pencegahan dinilai kurang memadai. Untuk melakukan perawatan kulit yang optimal, para professional kesehatan harus memiliki pemahaman tentang perubahan kulit yang terkait dengan usia dan

kondisi umum yang mempengaruhi lansia. Para professional kesehatan juga harus mampu menilai kemampuan lansia (fisik dan mental) untuk mengelola dan merawat kulitnya secara efektif dan mandiri, dan kapan harus melakukan intervensi [17]. Tujuan dari pembahasan topik ini adalah untuk mengenali berbagai penyakit kulit yang disebabkan oleh penuaan pada geriatri dan mengetahui cara mencegah serta mengobatinya.

2 Patofisiologi Penuaan dan Kerusakan Barrier Kulit Pada Geriatri

Kulit terdiri dari 3 lapisan, yakni epidermis, dermis, dan subkutan. Ketiga lapisan ini melakukan fungsi penting yang bertindak sebagai *barrier* antara lingkungan internal dan eksternal, mencegah infeksi, mengatur suhu inti dan merasakan rangsangan mekanis. Kulit menua secara intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan intrinsik secara klinis dibedakan dengan hilangnya elastisitas, kering, muncul kerutan halus, atrofi otot, dan kelemahan [18].

Kerutan pada kulit disebabkan oleh perubahan pada dermis. Ketebalan dermis berkurang seiring dengan bertambahnya usia, sebagian dikarenakan hilangnya lapisan kolagen kulit. Radiasi ultraviolet (UV) menambah perubahan ini yang mengakibatkan kerutan kasar di area yang terpapar UV, pigmentasi (*solar lentiginos*) dan telangiectasia. Hal yang penting dalam penurunan fungsional kulit yang menua adalah berkurangnya integritas fungsi *barrier* epidermis, peningkatan kecenderungan untuk terjadi luka dan immunoessensi [19].

Tabel 1. Perubahan struktur dan fungsi kulit terkait dengan penuaan

Komponen Kulit	Fungsi	Perubahan akibat penuaan	Akibat yang ditimbulkan	Kondisi klinis terkait	Referensi
Epidermis	Sebagai <i>barrier</i> dari lingkungan eksternal	<ul style="list-style-type: none"> - Menipisnya epidermis (penuaan intrinsik) - Pergantian keratinosit melambat, yang mana berfungsi untuk homeostasis asam hialuronat - Lipid pada stratum korneum berkurang - Jumlah melanosit berkurang - Perubahan pH pada permukaan kulit, hilangnya keasaman - Menurunnya produksi ceramide yang penting untuk <i>barrier</i> kulit 	<ul style="list-style-type: none"> - Berkurangnya integritas <i>barrier</i> kulit - Restorasi <i>barrier</i> melambat setelah iritasi - Menipisnya lapisan epidermis kulit - Penyembuhan luka tertunda - Sensitivitas matahari meningkat - Peningkatan retensi korneosit 	<ul style="list-style-type: none"> - Xerosis - Rentan terhadap bakteri, virus, dan jamur - Infeksi - Dermatitis kontak - Dermatitis iritan - Penyembuhan luka melambat 	[20]
Dermis	Memberikan <i>tensile strength</i> kulit	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Thinning</i> - Kapasitas replikasi fibroblas berkurang 	<ul style="list-style-type: none"> - Berkurangnya elastisitas kulit - Menurunnya fungsi hidrasi kulit 	<ul style="list-style-type: none"> - Keriput - <i>Skin tears</i> - Penyembuhan luka tertunda 	[21]

		<ul style="list-style-type: none"> - Sintesis kolagen tipe I dan II berkurang (intrinsik dan <i>photoaging</i>) - Gangguan elastin dan serat kolagen (kolagen tipe I dan III) - Terganggunya sintesis molekul ECM 	<ul style="list-style-type: none"> - Berkurangnya resistensi terhadap cedera - Meningkatnya kerentanan terhadap kerusakan, gesekan - Penyembuhan luka terhambat 	<ul style="list-style-type: none"> - Luka, ulserasi, melepuh 	
Subkutis	Berperan dalam <i>insulating</i>	Berkurangnya jumlah lemak subkutis	Berkurangnya pasokan dari pembuluh darah dan dermis	<ul style="list-style-type: none"> - Rentan terhadap kerusakan, robekan, gaya geser - Berkurangnya regulasi panas 	[22]
Pembuluh darah	Menyediakan nutrisi untuk kulit	Atrofi pembuluh darah dengan pembuluh darah yang lebih kecil dan penurunan kepadatan pembuluh darah	Berkurangnya suplai darah, nutrisi, penyembuhan luka melambat Respon vaskular terhadap tekanan berubah	<ul style="list-style-type: none"> - Memar - Purpura - Berkurangnya regulasi panas 	[23]
Kelenjar sebacea	Produksi sebum	Menurunnya produksi dan sekresi sebum	Berkurangnya sekresi sebum di permukaan kulit	<ul style="list-style-type: none"> - Xerosis - Hiperplasia kelenjar sebacea 	[24]
Folikel rambut	Produksi rambut	<ul style="list-style-type: none"> - Berkurangnya ukuran folikel rambut (dan batang rambut), - berkurangnya kepadatan HF, - melanogenesis tidak efektif 	<ul style="list-style-type: none"> - Sel induk folikel rambut berkurang (berkontribusi pada penyembuhan luka) - Rambut rontok 	<ul style="list-style-type: none"> - Rambut menipis, alopecia, rambut berubah - Penyembuhan luka dalam yang lebih lambat 	[25]
Saraf	Sensasi	Penurunan sensasi saraf	Kurang sensitif terhadap perubahan tekanan dan suhu	Meningkatnya risiko cedera (akibat tekanan dan suhu)	[26]
Sel imun	Kekebalan, merespon terhadap infeksi dan iritan	Penurunan fungsi sel langerhan Imunitas yang diperantarai sel berubah, termasuk pergeseran keseimbangan sel TH1 dan TH2 untuk mendukung TH2	Imunosenesensi	<ul style="list-style-type: none"> - Peningkatan insiden infeksi kulit - Dermatitis alergi - Keganasan 	[27]

3 Penyakit Kulit Tersering pada Geriatri

3.1 Xerosis Cutis

Kulit kering (xerosis cutis) adalah salah satu kondisi paling umum pada orang tua di seluruh dunia. Kulit kering yang parah dapat menyebabkan kurang tidur pada lansia, pruritus, dan garukan secara terus menerus dapat menyebabkan *cracking*, perdarahan, dan infeksi. Xerosis kutis sering terjadi pada ekstremitas atas, badan, dan paling sering pada kaki. Pada studi perawatan jangka panjang di Eropa, Amerika Utara, dan Asia, xerosis cutis adalah masalah kulit paling umum (insidensi mencapai hingga 85%) diikuti oleh penyakit jamur (hingga 57%) [14].

Patogenesis dari penyakit ini multifaktorial. Selain disebabkan oleh perubahan epidermal fungsional, kondisi umum pada populasi yang lebih tua, seperti penyakit tiroid dan obat-obatan seperti statin juga dapat berkontribusi. Kulit kering cenderung mengalami mikroabrasi, dan kulit pada hiperkeratosis dapat pecah dan terkikis.

Penyakit kulit ini juga merupakan salah satu predisposisi infeksi dan dermatitis kontak [28].

3.2 Dermatofitosis

Pada setiap bertambahnya 1 tahun usia lanjut, ada sekitar 10% peningkatan risiko infeksi jamur. Imunosenesensi dan perubahan fungsi barrier (termasuk penurunan deskuamasi korneosit seiring bertambahnya usia) diperkirakan merupakan salah satu penyebab penyakit ini. Imunitas yang diperantarai sel penting dalam respons inflamasi terhadap dermatofit. Peningkatan risiko dermatofitosis pada orang tua analog dengan dominasi Th2 pada pasien dengan dermatitis atopik. Pada infeksi *Candida*, imunitas humoral dan seluler penting. Neutrofil, yang merupakan pertahanan lini pertama melawan *Candida*, telah menurunkan aktivitas ledakan oksidatif dan fagositosis dengan penuaan [15].

3.3 Herpes Zoster

Varicella zoster virus (VZV) sering muncul dengan gejala prodromal berupa nyeri, gatal,

atau rasa terbakar. Vesikel muncul dalam karakteristik distribusi dermatomal unilateral. Tanda Hutchinson, atau zoster dari ujung hidung, menunjukkan keterlibatan saraf trigeminal (cabang oftalmik). Setelah munculnya vesikel selama kurang lebih 3 sampai 5 hari, vesikel mengering dan menjadi krusta selama 2 sampai 3 minggu [29].

Sekitar setengah dari pasien zoster akan mengalami komplikasi PHN, yang didefinisikan sebagai neuralgia persisten yang muncul setidaknya 120 hari setelah onset ruam. PHN bisa ringan hingga parah dan bertahan hingga bertahun-tahun setelah ruam menghilang. PHN dapat menyebabkan depresi, kelelahan, insomnia, dan gangguan aktivitas hidup sehari-hari. Faktor risiko PHN termasuk usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, adanya gejala prodromal, ruam yang lebih parah, dan nyeri akut yang lebih parah [30].

3.4 Ulkus Dekubitus

Insidensi penyakit ini diperkirakan sebanyak 0,4 hingga 38% pasien di sentral perawatan jangka pendek dan 2,2 hingga 23,9% pada sentral perawatan jangka panjang. Di Amerika Serikat, diperkirakan 2,5 juta orang mengalami ulkus decubitus setiap tahunnya. Beberapa faktor risiko ulkus decubitus diantaranya termasuk usia, obesitas, gizi buruk (yang lebih berisiko bagi orang tua), mobilitas terbatas, cedera ortopedi (seperti patah tulang pinggul), dan kondisi neurologis seperti stroke. Daerah ulkus yang meradang secara kronis menghambat replikasi fibroblas. Selain itu, kulit orang tua merespons tekanan dengan vasodilatasi yang lebih rendah disbanding dengan kulit pada usia muda [31].

4 Pencegahan Penuaan Dini Kulit Geriatri

Sebagai organ tubuh yang paling banyak terpapar lingkungan luar, penuaan kulit dipengaruhi oleh faktor penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan kulit ditandai dengan ciri-ciri seperti kerutan, hilangnya elastisitas, kendur, dan tekstur kulit yang kasar. Proses penuaan ini disertai dengan perubahan fenotip pada sel-sel kulit serta perubahan struktural dan fungsional pada komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen dan elastin [7]. Sebagai organ yang paling besar, perubahan pada kulit sangat mudah terlihat. Oleh karena

itu, perlu dilakukan pencegahan penuaan dini kulit. Selain mengubah gaya hidup, terdapat berbagai jenis kosmetik dan obat-obatan untuk mencegah penuaan dini kulit dengan maupun mengembalikan keremajaan kulit [32], [33].

4.1 Antioksidan

Antioksidan merupakan reduktor yang dapat meredakan penuaan kulit dengan menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) yang sudah terbentuk. ROS mengaktifkan jalur MAPK dan selanjutnya meningkatkan produksi *matrix metalloproteinases* (MMP) yang mendegradasi kolagen. Hal ini dapat dicegah dengan antioksidan seperti vitamin C dan vitamin E, atau enzim antioksidan, seperti superoksida dismutase, katalase, glutathion peroksidase, dan koenzim Q10. Beberapa tanaman juga dapat digunakan sebagai sumber antioksidan alami, seperti teh hijau dan lidah buaya. Contoh terbaru adalah *epigallocatechin gallate* (EGCG), sejenis katekin dalam teh hijau, mencegah penuaan kulit melalui jalur reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) pada model tikus yang menua, menghasilkan struktur kulit yang lebih baik daripada kontrol. Selain itu, *N-acetylcysteine*, prekursor antioksidan *glutathione*, dapat mengurangi risiko cedera vaskular dan nonvascular, serta melawan penurunan regenerasi jaringan yang berkaitan dengan usia, sehingga menunjukkan aplikasi antipenuaan prospektifnya pada kulit [7], [34].

Perlu dicatat jika beberapa penelitian mengatakan bahwa suplemen antioksidan tidak memiliki efek pencegahan terhadap penyakit kronis, suplementasi B-karoten dan vitamin A dan E yang berlebihan berpotensi berbahaya dengan efek samping yang tidak diinginkan. Sumber antioksidan yang optimal sebaiknya didapat dari makanan, bukan dari suplemen antioksidan dalam bentuk pil atau tablet. Tujuan pengobatan antioksidan adalah untuk mengembalikan homeostasis oksigen alih-alih menghilangkan semua oksidan karena oksigen memiliki fungsi fisiologisnya. Pengobatan antioksidan bermanfaat untuk penuaan (termasuk penuaan kulit) hanya jika tingkat ROS dikurangi, bukan dihilangkan sepenuhnya [35], [36].

4.2 Penggunaan Tabir Surya

Penggunaan tabir surya merupakan salah satu bentuk pencegahan primer untuk melindungi individu yang sehat dari masalah kulit yang berkembang. Perlindungan dari sinar UV sejak lahir hingga akhir hayat merupakan intervensi terpenting untuk menghindari dan/atau mengurangi kerusakan akibat sinar UV dan kanker kulit [37]. Hal yang dapat dilakukan contohnya pengurangan waktu paparan UV, menggunakan tabir surya pada wajah dan tubuh. Kebutuhan akan perlindungan sinar matahari tergantung pada fototipe kulit dan wilayah geografis. Perlindungan matahari yang terlalu ketat dapat menyebabkan kekurangan vitamin D. Oleh karena itu, diperlukan keseimbangan antara paparan sinar matahari yang diperlukan untuk kadar vitamin D yang cukup dan penuaan kulit ekstrinsik serta pencegahan kanker [38].

4.3 Menghindari Alergen

Menghindari dan/atau mengurangi pajanan terhadap iritan, alergen, atau molekul lain yang merusak kulit mencegah dan/atau menunda timbulnya dermatitis kontak atau alergi. Misalnya dengan menghindari sabun yang menyebabkan kulit kering, penggunaan produk perawatan kulit yang berlebihan menggunakan pelindung kulit (jika diperlukan) di tempat kerja seperti sarung tangan [38]. Lamanya kontak dengan alergen dilaporkan berhubungan dengan kejadian dermatitis pada tangan. Sebagai contoh, perajin gerabah yang lama kontak ≥ 8 jam/hari dilaporkan secara signifikan mengalami dermatitis kontak sebanyak 30 orang (69.8%) dengan $P 0,004$ [39]. Segala bentuk kulit iritasi kulit menyebabkan kerusakan pada kulit sehingga lebih mudah mengalami penuaan dini [38].

Tingkat kronisnya alergi pada geriatri tidak secara langsung mempengaruhi penuaan kulit. Seiring dengan menuanya umur, semakin sulit terjadi remisi spontan sehingga kerusakan kulit yang terus-menerus ini akan menyebabkan abnormalitas barrier epidermis dan akan menyebabkan penuaan pada kulit [40].

4.4 Penanganan Luka yang Tepat

Diagnosis dini dan penanganan awal yang tepat merupakan bentuk pencegahan sekunder kerusakan kulit. Contohnya seperti proteksi

kulit dari luka dan lesi pada penyakit berat dan pada pasien geriatri yang mudah mengalami kerusakan kulit, ulser, ataupun dermatitis yang disebabkan oleh inkontinensia. Pencegahan tersier meliputi rehabilitasi pada pasien, contohnya pada pasien dengan kulit kering maka diberikan terapi emollient untuk mengontrol gejala dan menjaga integritas kulit [38], [41].

4.5 Retinoid

Retinoid secara kimiawi mirip dengan vitamin A, dan tretinoin adalah retinoid pertama yang disetujui untuk penggunaan klinis. Aplikasi topikal tretinoin menghambat AP-1, sehingga menekan ekspresi MMP dan mencegah degradasi kolagen. Selain itu, retinoid dapat menyebabkan peningkatan ketebalan epidermis dan fibrin sehingga bermanfaat untuk mencegah penuaan [7]. Retinoid mengatur apoptosis, diferensiasi dan proliferasi sel. Sifat *anti-wrinkle* retinoid meningkatkan proliferasi keratinosit, memperkuat fungsi pelindung epidermis, menahan kehilangan air transepidermal, melindungi kolagen terhadap degradasi dan menghambat aktivitas metalloproteinase [42].

4.6 Hormone Replacement Therapy

Hormone replacement therapy (HRT) selain digunakan dalam pengobatan gejala menopause dapat digunakan untuk memperlambat proses penuaan kulit. HRT meningkatkan ketebalan kulit, kandungan kolagen, elastisitas, dan meningkatkan hidrasi kulit. Namun, terapi HRT pada beberapa penelitian meningkatkan risiko kanker payudara [7], [43].

4.7 Modifikasi Telomer

Pemendekan telomer merupakan salah satu tanda penuaan sel. Panjang telomer dalam satu sel berbeda-beda dan diyakini bahwa semakin pendek telomer berkorelasi dengan induksi penuaan. Paparan kronis terhadap agen perusak DNA, stres oksidatif, peradangan, merokok, alkohol, paparan stres akut dan kronis meningkatkan pemendekan telomer sehingga menyebabkan penuaan sel dan proliferasi [44]. Aktivasi telomer merupakan pendekatan yang paling ideal untuk mencegah penuaan dini kulit, tingginya ekspresi *telomerase reverse*

transcriptase (TERT) pada fibroblast kulit dan keratinosit menyebabkan adanya peningkatan yang signifikan pada kapasitas proliferasi kulit. Efek samping yang ditimbulkan berupa karsinoma epidermal. Evaluasi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui tingkat keamanan dan efek proliferasi yang ditimbulkan oleh telomer dimodifikasi dengan cara dipanjangkan [7].

4.8 Terapi Sel Punca

Transplantasi sel punca adalah terapi yang menjanjikan untuk mencegah penuaan kulit. Transplantasi jaringan adiposa dapat meningkatkan kualitas kulit dengan cara meningkatkan volume kulit sehingga tidak terlihat keriput. Eksperimen lebih lanjut menunjukkan bahwa *adipose-derived stem cells* (ADSCs) berkontribusi pada regenerasi kulit selama penuaan. Dalam uji klinis baru-baru ini, pencangkokan lemak autologous meremajakan kulit yang menua dan meningkatkan volume kulit periokular dan perioral pada penerima dengan usia rata-rata 50 tahun. Data menunjukkan bahwa ADSC menghasilkan serangkaian faktor pertumbuhan, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *transforming growth factor* (TGF)-b1, TGF-b2, *hepatocyte growth factor* (HGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF-AA), dan *placental growth factor* (PGF). ADSC juga dapat bertransdiferensiasi menjadi epitel sel punca [45], [46].

4.9 Restriksi Diet

Strategi utama dalam mencegah penuaan dini kulit adalah pencegahan protein dari proses glikasi. Kandungan pada saat diet bukan hanya gula seperti glukosa dan fruktosa tetapi juga AGEs yang telah dibentuk sebelumnya. AGEs banyak ditemukan pada makanan yang dipanggang, digoreng, atau dibakar, tetapi kandungan yang sangat rendah dalam makanan yang dimasak berbasis air seperti merebus dan mengukus. Oleh karena itu, makanan rendah gula yang dimasak dengan air akan menurunkan asupan AGEs eksogen yang telah terbentuk sebelumnya dan produksi endogen protein terglukasi [7], [47].

Beberapa bumbu dan rempah-rempah seperti kayu manis, cengkeh, oregano dapat

menghambat glikasi yang diinduksi fruktosa. Senyawa pada jahe, bawang putih, karnitin, taurin, karnosin, flavonoid (misalnya, katekin teh hijau), benfotiamine, α -tocopherol, niacinamide, *pyridoxal*, sodium selenite, selenium, riboflavin, seng, dan mangan, juga terlibat dalam penghambatan pembentukan AGE5. Investigasi lebih lanjut diperlukan untuk lebih memvalidasi temuan ini dan mengungkapkan mekanisme penghambatannya [7], [48].

5 Pengobatan Aman untuk Penyakit Kulit Geriatri

Geriatri seringkali memiliki multimorbiditas sehingga membutuhkan pengobatan polifarmasi. Setiap pengobatan tambahan meningkatkan risiko efek samping, dan banyak obat yang dianggap aman pada orang yang lebih muda tidak selalu aman pada orang yang lebih tua. Contoh utama yang relevan dengan dermatologi adalah penggunaan antihistamin untuk pruritus. Karena efek samping antikolinergik, termasuk kebingungan, konstipasi, dan menurunnya fungsi ginjal pada usia. Antihistamin sedatif masih digunakan oleh dokter kulit pada pasien yang lebih tua. Antihistamin sedative tetap menjadi bagian dari pedoman dermatologis untuk pengobatan gangguan tidur pada dermatitis atopik tanpa pengecualian eksplisit untuk orang dewasa yang lebih tua [49], [50].

Penggunaan immunosupresan pada penyakit kulit geriatri, seperti contohnya kasus psoriasis menimbulkan kekhawatiran. Obat-obatan ini bisa sangat efektif dan dianggap sebagai pengobatan utama untuk psoriasis sedang hingga berat. Penelitian menunjukkan peningkatan risiko pada pasien usia lanjut karena peningkatan komorbiditas dan immunosenescence sehingga pengobatan harus diberikan dengan berhati-hati. Oleh karena itu, banyak pasien lanjut usia yang tidak dirawat dengan baik dan menderita efek fisik dan psikologis dari psoriasis. Ini termasuk ketidaknyamanan dan rasa sakit dari plak psoriasis serta depresi, kecemasan, dan stigma dari masyarakat [51]. fototerapi dan kepatuhan yang ketat terhadap terapi topikal direkomendasikan. Fototerapi Ultraviolet B (UVB) dan psoralen ultraviolet A (PUVA) bersifat non-invasif dengan efek samping

minimal sehingga pengobatan ini lebih disarankan pada geriatri [51], [52].

Geriatri cenderung memiliki sistem imun yang lebih lemah. Meski secara umum populasi lepra berkurang, namun penyakit ini seringkali menetap pada geriatri dan membutuhkan pengobatan untuk mengurangi disabilitas [53]. Sebuah laporan kasus tahun 2019 oleh Basithoh & Dimawan menjelaskan bahwa geriatri dengan lepra tipe multibasiler dengan reaksi hipersensitivitas tipe II bersifat aman diberikan Prednison dengan dosis awal 30-80 mg/hari. Meski begitu, penggunaan steroid pada geriatri harus diberikan secara hati-hati karena adanya risiko osteoporosis dan *avascular necrosis* [54]. Komunikasi informasi dan edukasi sebagai upaya penanggulangan kusta perlu dijelaskan kepada pasien dan keluarganya mengingat tingkat perawatan diri pada geriatri yang seringkali berkurang [55].

Pengobatan tinea pada pasien usia lanjut harus dilakukan secara individual. Terlepas dari lokasi dan luasnya lokasi, faktor lain perlu dipertimbangkan seperti adanya komorbiditas dan kemungkinan interaksi obat. Pasien geriatri yang sehat dapat diperlakukan dengan cara yang sama seperti orang dewasa muda [56]. Terapi sistemik yang biasa digunakan meliputi itrakonazol oral dan terbinafine. Pilihan efektif lainnya termasuk griseofulvin dan flukonazol. Flukonazol dan itrakonazol keduanya merupakan penghambat CYP3A4, dan karenanya mampu melakukan berbagai interaksi obat. Itrakonazol telah dilaporkan memicu rhabdomyolisis pada pasien yang menggunakan statin jangka panjang. Karena sebagian besar populasi lansia memiliki berbagai komorbiditas, terapi topikal lebih disarankan atau jika diperlukan bisa diberikan terbinafine oral [57].

Penelitian yang dilakukan di Jerman pada fasilitas Kesehatan geriatri menunjukkan bahwa prevalensi kulit kering pada geriatric sekitar 53% dan sekitar 14% dikaitkan dengan pruritus. Insidensi dan keparahan kondisi kulit tersebut dapat dikurangi sehingga keamanan pasien meningkat. Pemberian emollient pada kulit kering dapat menurunkan risiko infeksi dan pruritus pada geriatri, sehingga diharapkan meningkatkan kualitas hidup serta menghindari intervensi yang kurang bermanfaat dan berbahaya [58], [59].

Penggunaan produk topikal kulit tidak boleh diberikan secara berlebihan, harus diberikan sesuai indikasi dan sesuai target dengan hati-hati. Hal ini akan menghindarkan pasien dari paparan hal yang kurang sesuai, mengurangi risiko iritasi, dermatitis kontak, dan efek samping lainnya [58]. Penggunaan produk pelindung kulit dan pelembab direkomendasikan pada kulit yang kering dan pecah-pecah [41].

Evaluasi berupa anamnesis dan pemeriksaan fisik serta laboratorium perlu dilakukan berkala. Pemeriksaan harus dilakukan secara menyeluruh dari kepala sampai kaki dengan penekanan khusus pada sistem kardiovaskular, pernapasan, dan sistem muskuloskeletal. Tanda-tanda vital harus diperiksa untuk memastikan bahwa pasien tidak menderita hipertensi jika dokter berencana untuk meresepkan siklosporin. Pemeriksaan laboratorium luas diperlukan untuk mengevaluasi penurunan hati (tes fungsi hati), insufisiensi ginjal (kreatinin dan eGFR), hiperlipidemia, ketidakseimbangan elektrolit, leukopenia, trombositopenia, dan anemia yang dianggap sebagai kontraindikasi untuk terapi sistemik tertentu [49], [51].

Saat meresepkan obat, penting untuk memulai dengan dosis kecil dan kemudian dititrasi hingga dosis yang lebih tinggi untuk respon terapeutik yang ditentukan. Dokter harus berupaya mengurangi jumlah obat yang dibutuhkan pasien dan harus secara teratur memeriksa kemungkinan interaksi dan efek samping obat [51], [60].

6 Kesimpulan

Kulit manusia memiliki tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Adanya kerusakan akibat faktor eksternal ataupun faktor internal akan mempercepat terjadinya proses penuaan kulit, dimana terjadi perubahan degeneratif pada matriks ekstraseluler dan kolagen. Penuaan kulit ditandai dengan kerutan, penipisan, kelemahan kulit, dan hiperpigmentasi. Prevalensi penyakit kulit yang paling sering diderita lansia yaitu xerosis cutis, dermatofitosis, herpes zooster, dan ulkus decubitus.

Perubahan pada kulit sangat mudah terlihat dan menimbulkan berbagai masalah

seperti penurunan kepercayaan diri. Oleh karena itu, perlu dilakukan pencegahan penuaan dini kulit. Selain mengubah gaya hidup, terdapat berbagai jenis kosmetik dan obat-obatan untuk mencegah penuaan dini kulit seperti penggunaan antioksidan, tabir surya, retinoid, menghindari alergen, menangani luka dengan tepat, hormone replacement therapy, modifikasi telomer, terapi sel punca, dan restriksi diet. Pengobatan pada geriatri harus diperhatikan karena umumnya memiliki multimorbiditas dan memerlukan poliarmasi, selain itu kondisi imun yang lebih lemah dibandingkan usia muda memungkinkan meningkatkan efek samping pada lansia. Pengobatan harus diberikan sesuai indikasi dan dimulai dengan dosis yang rendah, selain itu perlu dilakukan evaluasi rutin.

Mekanisme penuaan kulit melibatkan berbagai hal yang kompleks. Oleh karena itu, muncul berbagai pilihan terapi sesuai mekanismenya. Seiring meningkatnya perhatian terhadap penampilan dan penuaan kulit, dibutuhkan lebih banyak penelitian mengenai mekanisme molekuler penuaan kulit dan terapi yang paling tepat.

7 Kontribusi Penulis

Penulis pertama: Mencetuskan ide, melakukan pencarian data, melakukan penulisan, dan supervise akhir. Penulis kedua : Melakukan pencarian data, melakukan dan menyusun penulisan, melakukan submisi.

8 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

9 Daftar Pustaka

- [1] Shin J, Kwon S, Choi J, Na J, Huh C. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. 2019;
- [2] Cho BA, Yoo S, Seo J. Signatures of photo-aging and intrinsic aging in skin were revealed by transcriptome network analysis. 2018;10(7):1609–26.
- [3] Watt FM, Fujiwara H. and Diseased Skin. 2011;1–14.
- [4] Alan D Widgerow, Sabrina G Fabi, Roberta F Palestine, Alexander Rivkin, Arisa Ortiz, Vivian W Bucay, Annie Chiu, Lina Naga, Jason Emer PEC. Extracellular Matrix Modulation: Optimizing Skin Care and Rejuvenation Procedures. 2016; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050707/>
- [5] Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls Publishing, editor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [6] Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *J Cell Commun Signal* 2018 121. 2018 Feb;12(1):35–43.
- [7] Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging : The Way from Bench to Bedside. 2018;27(5):729–38.
- [8] Kim E, HO K, YM P, CJ P, DS Y, JY L. Prevalence and risk factors of depression in geriatric patients with dermatological diseases. *Ann Dermatol.* 2013;25:278–84.
- [9] Emmerson, E., & Hardman MJ. The role of estrogen deficiency in skin ageing. *Biogerontology.* 2012;13:3–20.
- [10] Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, et al. Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *J Dermatol Sci.* 2014;73:163–8.
- [11] Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev.* 2001;122:735–55.
- [12] Boyers LN, Karimkhani C, Naghavi M, Sherwood D, Margolis DJ, Hay RJ, et al. Global mortality from conditions with skin manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1137–43.
- [13] Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, J. D, et al. Chronic wound repair and healing. *Gerontologist.* 2016;56:239.
- [14] Al-Nuaimi Y, MJ. S, CE. G. Skin health in older age. *Maturitas.* 2014;79:256–64.
- [15] Halter J, Ouslander J, Tinetti M. Effect of aging on different cell types. In: Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 6th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2009.
- [16] Associate Parliamentary Group on Skin. Report on the enquiry into skin diseases in elderly people. 2000;
- [17] Penzer R, Finch M. Promoting healthy skin in older people. *Nurs Stand.* 2001;15(34):46–52.
- [18] McGrath J, Robinson M, Binder R. Skin differences based on age and chronic-ity of ultraviolet exposure: results from a gene expression profiling study. *BrJ Dermatol.* 2012;166:9–15.
- [19] Naylor E, Watson R, Sherratt M. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas.* 2011;69:249–56.
- [20] Wu S, Han J, Laden F, Qureshi A. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and

- skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol BiomarkPrev.* 2014;23:1080–9.
- [21] Bonta M, Daina L, Mutiu G. The process of ageing reflected by histological changes in the skin. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54:797–804.
- [22] Seyfarth F, Schliemann S, Antonov D, Elsner P. Dry skin, barrier function, and irritant contact dermatitis in the elderly. *Clin Dermatol.* 2011;31–6.
- [23] Wurm E, Longo C, Curchin C, Soyer H, Prow T, Pellacani G. In vivo assessment of chronological ageing and photoageing in forearm skin using reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol.* 2012;167:270–9.
- [24] Syrigos K, Tzannou I, Katirtzoglou N, Georgiou E. Skin cancer in the elderly. *VIVO.* 2005;19:643–52.
- [25] Chung J, Yano K, Lee M. Differential effects of photoaging vs intrinsic aging on the vascularization of human skin. *Arch Dermatol.* 2002;138:1437–42.
- [26] Ashcroft G, Greenwell-Wild T, Horan M, Wahl S, Ferguson M. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol.* 1999;155:1137–46.
- [27] Rymkiewicz P, Heng Y, Vasudev A, Larbi A. The immune system in the aging human. *Immunol Res.* 2012;53:235–50.
- [28] White-Chu E, Reddy M. Dry skin in the elderly: Complexities of a common problem. *Clin Dermatol.* 2011;29:37–42.
- [29] Lynn A, Chang S, Wong JW, Endo JO, Norman RA. Geriatric Dermatology Review: Major Changes in Skin Function in Older Patients and Their Contribution to Common Clinical Challenges. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(10):724–30.
- [30] Jung B, Johnson R, Griffin D, Dworkin R. Risk factors for post-herpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62:1545–51.
- [31] Vande Berg J, Rose M, Haywood-Reid. Cultured pressure ulcer fibroblasts show replicative senescence with elevated production of plasminogen activator inhibitor-1 and transforming growth factor-beta-1. *Wound Repair Regen.* 2005;13(76):83.
- [32] Krutmann J, Boulouc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85(3):152–61.
- [33] Kazanci A, Kurus M, Atasever A. Analyses of changes on skin by aging. *Ski Res Technol.* 2017;23(1):48–60.
- [34] Rattanawitpong P, Wanitphakdeedecha R, Bumrungrert A, Maiprasert M. Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(3):671–6.
- [35] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(1):40–4.
- [36] Marosz A, Chlubek D. The risk of abuse of vitamin supplements. *Ann Acad Med Stetin.* 2014;60(1):60–4.
- [37] Cooley JH, Quale LM. Skin cancer preventive behavior and sun protection recommendations. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(3):223–6.
- [38] Blume-Peytavi U, Kottner J, Sterry W, Hodin MW, Griffiths TW, Watson REB, et al. Age-associated skin conditions and diseases: Current perspectives and future options. *Gerontologist.* 2016;56:S230–42.
- [39] Pramuningtyas R, Hudini DA. FAKTOR RESIKO DERMATITIS TANGAN PADA PEKERJA TRADISIONAL INDUSTRI GERABAH. *BIOMEDIKA.* 2019;11(1):48–53.
- [40] Bocheva GS, Slominski RM, Slominski AT. Immunological aspects of skin aging in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):1–16.
- [41] Guenther L, Lynde CW, Andriessen A, Barankin B, Goldstein E, Skotnicki SP, et al. Pathway to Dry Skin Prevention and Treatment. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(1):23–31.
- [42] Zasada M, Budzisz E. Retinoids: Active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2019;36(4):392–7.
- [43] Tuppurainen M, Saarikoski S. Estrogens and aging. *Adv Neurol.* 2013;91(2):101–6.
- [44] Dikmen ZG, Mender I. How can I protect my telomeres and slow aging? *Turkish J Biochem.* 2017;42(6):587–90.
- [45] Gennai A, Zambelli A, Repaci E, Quarto R, Baldelli I, Fraternali G, et al. Skin rejuvenation and volume enhancement with the micro superficial enhanced fluid fat injection (M-SEFFI) for skin aging of the periorcular and perioral regions. *Aesthetic Surg J.* 2017;37(1):14–23.
- [46] Bernardini FP, Gennai A, Izzo L, Zambelli A, Repaci E, Baldelli I, et al. Superficial Enhanced Fluid Fat Injection (SEFFI) to correct volume defects and skin aging of the face and periorcular region. *Aesthetic Surg J.* 2015;35(5):504–15.
- [47] Danby FW. Nutrition and aging skin: Sugar and glycation. *Clin Dermatol.* 2010;28(4):409–11.
- [48] Tarwadi K V., Agte V V. Effect of micronutrients on methylglyoxal-mediated in vitro glycation of albumin. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(2):717–25.

- [49] Linos E. Geriatric Dermatology—A Framework for Caring for Older Patients With Skin Disease. 2019;154(7):757–8.
- [50] Teng P, Bateman NW, Darcy KM, Hamilton CA, Maxwell GL, Bakkenist CJ, et al. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis Part 4: Prevention of Disease Flares and Use of Adjunctive Therapies and Approaches. *Gynecol Oncol*. 2015;136(3):554–61.
- [51] Wong JW, Koo JYM. The Safety of Systemic Treatments That Can Be Used for Geriatric Psoriasis Patients : A Review. 2012;2012.
- [52] Saracoglu ZN. a retrospective study *. 2018;93(1):33–8.
- [53] Matos TS, Carmo RF do, Santos FGB, Souza CDF de. Leprosy in the elderly population and the occurrence of physical disabilities: Is there cause for concern?*. *An Bras Dermatol*. 2019;94(July 2017):2017–9.
- [54] WHO. Leprosy/Hansen Disease: Management of reactions and prevention of disabilities. WHO; 2020.
- [55] Basithoh FH, Dimawan RSA. Morbus hansen pada geriatri. *BIOMEDIKA*. 2019;805–13.
- [56] Kaul S, Yadav S. Treatment of Dermatophytosis in Elderly , Children , and Pregnant Women. 2017;
- [57] Dybro AM, Damkier P, Rasmussen TB, Hellfritzs M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by drug-drug interaction with itraconazole. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:10–2.
- [58] Kottner J, Hahnel E, Genedy M El, Neumann K, Balzer K. Enhancing SKIN health and safety in aged CARE (SKINCARE Trial): a study protocol for an exploratory cluster-randomized pragmatic trial. 2019;1–10.
- [59] Lichterfeld A, Lahmann N, Blume-Peytavi U, Kottner J. Dry skin in nursing care receivers: A multi-centre cross-sectional prevalence study in hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud*. 2015;56:37–44.
- [60] Sakarya THE, Of J. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. 2018;7(2):44–68.