

Tinjauan Pustaka

Aspek Farmakologi Retinoid pada Kosmeseutikal

Pharmacological Aspects of Retinoids on Cosmeseuticals

Dina Fauzia¹

¹Kelompok Jabatan Fungsional (KJF) Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau

ABSTRAK

Retinoid merupakan salah satu senyawa aktif yang paling luas penggunaannya di bidang dermatologi, yaitu sebagai anti-akne, *anti-aging* dan *depigmenting agent*. Penggunaan retinoid dapat menimbulkan iritasi pada kulit yang dapat diminimalkan dengan cara pemakaian konsentrasi dan frekuensi yang dinaikkan bertahap. Selain itu, retinoid memiliki potensi teratogenik sehingga harus dihindari penggunaannya pada wanita hamil dan usia produktif.

Kata kunci: Retinoid, dermatologi, teratogenik

ABSTRACT

Retinoids are one of the most widely used active compounds in dermatology, used as anti-acne, anti-aging and depigmenting agent. The use of retinoids can irritate the skin which can be minimized by increasing gradually the concentration and frequency of administration. In addition, retinoids have teratogenic effect and should be avoided in pregnant and women in reproductive age.

Keywords: retinoid, dermatology, teratogenic

Korespondensi : Dina Fauzia, email: dina.fauzia@gmail.com

Artikel info: Online published first 14 September 2017.

DOI: <https://doi.org/10.26891/jkm.v1i1.2017.35-40>

Copyright © 2017 Authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are properly cited.

Pada saat ini terjadi perkembangan luar biasa produk-produk perawatan kulit. Kemajuan ilmu pengetahuan yang diperoleh dari berbagai penelitian termasuk di bidang dermatologi, telah berhasil mengembangkan berbagai zat/senyawa yang memang terbukti efektif dan bermanfaat bagi kulit. Banyak dikembangkan produk kosmetik yang mengandung zat aktif, sehingga belakangan ini berkembang istilah kosmeseutikal. Kosmeseutikal yang mengandung zat aktif di dalamnya, memberi perubahan signifikan bagi produk perawatan kulit. Salah satu senyawa aktif yang paling luas penggunaannya saat ini di bidang dermatologi, yaitu retinoid atau vitamin A.¹

Sifat Kimia Dan Klasifikasi Retinoid

Vitamin A, sebagai asam retinoat, retinol, retinil aldehyd, dan retinil ester merupakan komponen kosmeseutikal yang menarik perhatian. Terdapat beberapa bentuk vitamin A yang digunakan sebagai kosmetik. Yang banyak digunakan adalah retinol, retinil ester (misalnya, retinil asetat, retinil propionat, dan retinil palmitat), dan retinaldehyd. Melalui reaksi enzimatik endogen, semua bentuk vitamin A diubah menjadi asam retinoat-trans (trans-RA), yang merupakan bentuk aktif vitamin A di kulit. Retinil ester diubah menjadi retinol oleh esterase, dan selanjutnya menjadi retinaldehyd oleh retinol dehidrogenase, dan akhirnya dioksidasi oleh retinaldehyd oksidase membentuk asam retinoat (RA).²

Hingga kini terdapat empat generasi retinoid. Generasi pertama retinoid topikal (non-aromatik), diantaranya vitamin A dan turunannya, retinaldehyd, asam retinoat trans (trans-RA) atau tretinoin, 13-cis-asam retinoat (13-cis-RA) atau isotretinoin. Generasi kedua retinoid (mono-aromatik) berupa analog sintetik dimana satu aspek struktur dasar vitamin A diubah, seperti etretinat dan asitretin, namun tidak ada sediaan topikalnya. Generasi ketiga (poli-aromatik) memiliki modifikasi bermakna dari molekul asli, seperti adapalen, tazaroten, arotinoid, arotinoid metil sulfon, dan arotinoid etil ester. Generasi keempat (pyranones) adalah seletinoid G. Saat ini terdapat tujuh sediaan retinoid topikal, yaitu tretinoin, adapalen, tazaroten, isotretinoin topikal, motretinid, retinaldehyd, dan β -retinoid glukuronida.³⁻⁵

Farmakokinetik Retinoid

Absorpsi retinoid topikal terjadi secara transepidermal atau transfolikular, dipengaruhi oleh ukuran partikel. Molekul berdiameter 3-10 nm mampu menembus duktus folikularis, dan menjadi target ukuran yang sesuai untuk terapi akne. Partikel dengan ukuran lebih dari 10 nm akan terperangkap di permukaan kulit, sedangkan partikel yang ukurannya lebih kecil dari 3 nm akan larut di stratum korneum dan folikel rambut, sehingga kurang efektif.⁴

Efek teratogenik terapi retinoid oral telah banyak diketahui. Tretinoin mengalami penetrasi ke dalam kulit dan terakumulasi di dermis bagian atas dengan absorpsi sangat kecil ke pembuluh darah atau limfatik. Beberapa studi menilai efek sistemik terapi retinoid topikal.

Pemakaian tretinoin 0,1%-0,2% dalam jangka lama memperlihatkan sangat sedikit bahkan tidak ada peningkatan kadar tretinoin sistemik dan perubahan minimal tersebut tidak dikaitkan dengan teratogenisitas. Studi lain menyebutkan bahwa absorpsi tretinoin 0,05% hanya berkisar 1,38%-2,13% dan menyebabkan peningkatan tidak bermakna kadar tretinoin endogen dan risiko toksisitas sistemik yang sangat kecil. Hal serupa juga diperlihatkan pada penggunaan krim tretinoin 0,1%, gel tazaroten 0,1% dan gel adapalen 0,1%. Berdasarkan fakta tersebut, penggunaan retinoid topikal tidak menyebabkan toksisitas sistemik.⁵

Studi mengenai efek teratogenik retinoid topikal pada manusia masih sangat terbatas, namun penelitian pada hewan tidak memperlihatkan efek teratogenik. Namun demikian, penggunaan tretinoin pada kehamilan dan menyusui sebaiknya tetap perlu diwaspadai, sedangkan penggunaan tazaroten tetap dikontraindikasikan.⁵

Efek samping penggunaan retinoid topikal berupa iritasi lokal di awal terapi, yaitu eritema, rasa terbakar, stinging, terkelupas, dan kulit kering/xerosis. Gejala tersebut mencapai puncaknya setelah 2 minggu penggunaan, dan selanjutnya akan berkurang dan kemudian menghilang bila kulit telah beradaptasi dengan produk tersebut. Faktor yang mempengaruhi luas dan durasi iritasi adalah konsentrasi obat yang digunakan, zat pembawa, frekuensi dan banyak pemakaian, jenis kulit, dan faktor lingkungan seperti penggunaan pembersih wajah yang abrasif atau preparat topikal lain yang mengandung alkohol, xerosis berlebihan, dan pajanan sinar matahari. Konsentrasi yang lebih tinggi atau penggunaan sediaan gel atau solusi merupakan faktor predisposisi untuk mengalami iritasi lebih berat. Retinoid topikal menimbulkan iritasi lebih hebat bila digunakan oleh pasien dengan eksim, rosasea, atau kelainan sensitivitas kulit lain, termasuk pajanan cuaca berlebihan. Pada pasien seperti ini dan selama musim dingin, dapat menggunakan retinoid dengan konsentrasi yang lebih rendah atau bentuk dan zat pembawa yang lebih ringan. Terdapat variasi individual dalam hal ini, bahkan pada beberapa pasien justru mentoleransi lebih baik bentuk sediaan gel dibandingkan krim, mungkin karena pemakaiannya lebih sulit. Adapalen dan tretinoin bersifat fotoiritan, bukan photosensitizer, artinya terjadi peningkatan sensitivitas untuk iritasi pada pajanan sinar matahari, dan karenanya meminimalkan pajanan sinar matahari dengan menghindari matahari atau menggunakan tabir surya atau pelindung fisik sangat penting diperhatikan.^{4,5}

Farmakodinamik Retinoid

Retinoid topikal menginduksi perubahan spesifik pada struktur dan morfologi kulit. Diferensiasi sel epitel normal merupakan proses yang bergantung pada vitamin A. Tersedianya vitamin A akan mempengaruhi ukuran molekul keratin yang disintesis oleh keratinosit. Bila dihasilkan molekul keratin berukuran kecil, maka akan dibentuk epitel tipe sekretorik. Suatu epitel skuamosa

berlapis dibentuk bila molekul keratin dengan ukuran lebih besar disintesis. Pada keadaan tidak tersedia vitamin A, diferensiasi sel mengarah pada pembentukan epitel berkeratin. Sebagai kelas terapi, retinoid topikal mempengaruhi proliferasi keratinosit dan “melawan” deskuamasi abnormal keratinosit. Retinoid topikal meningkatkan kecepatan pergantian keratinosit sehingga berakibat pada peningkatan kecepatan proliferasi dan diferensiasi folikel. Kondisi ini akan mengurangi oklusi folikel dan mempercepat pembersihan mikrokomedo. Selain itu, retinoid memiliki efek sekunder yang memfasilitasi pembersihan akne. Dengan melemahkan dan merenggangkan lapisan stratum korneum dan mengurangi jumlah korneosit sehingga permeabilitas kulit meningkat. Selanjutnya, akan memudahkan absorpsi obat topikal lainnya, seperti antimikroba atau benzoil peroksida.⁴

Retinoid topikal bekerja membersihkan dan mencegah pembentukan mikrokomedo, yang merupakan prekursor lesi akneformis. Mikrokomedo terbentuk dari oklusi ostium folikuler oleh produksi sebum yang diinduksi androgen dan akumulasi sel stratum korneum. Suasana anaerobik yang terbentuk di dalamnya menyebabkan proliferasi *Propionibacterium acnes*, selanjutnya menimbulkan respons inflamasi dengan mensekresikan lipase, pelepasan faktor kemotaktik, dan penarikan limfosit polimorfonuklear (PMN). Lipase bakteri memecah trigliserida sebum menjadi gliserol, suatu faktor pertumbuhan bagi bakteri, dan asam lemak bebas sebagai senyawa komedogenik dan proinflamasi. Lipase dan sitokin yang dihasilkan oleh sel PMN berperan dalam merusak dinding folikel, bahkan menyebabkan ruptur mikrokomedo. Pelepasan sebum, keratin, dan asam lemak bebas menginduksi reaksi inflamasi tubuh, dan akibatnya terbentuk papul, pustul dan nodul inflamasi. Oleh karena itu, dengan menjadikan mikrokomedo sebagai target, retinoid topikal juga mencegah terbentuknya lesi inflamasi yang berpotensi sembuh dengan meninggalkan skar/parut. Dengan mencegah pembentukan mikrokomedo baru, retinoid topikal menghasilkan remisi akne yang dapat bertahan dalam jangka panjang. Efek tersebut terjadi pada kondisi ideal, dimana retinoid digunakan dengan konsentrasi dan frekuensi memadai untuk mencapai efek yang diinginkan. Sayangnya, pada banyak pasien, efek samping iritasi akibat retinoid topikal (berupa eritema, xerosis, rasa terbakar, deskuamasi) mengurangi kepatuhan dan perbaikan terapi hingga 100%. Tidak seperti retinoid oral, retinoid topikal tidak mengurangi produksi sebum, namun bekerja dengan mengurangi inflamasi, normalisasi diferensiasi keratinosit, dan meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit.^{4,6}

Retinoid topikal pertama yang dikembangkan adalah asam retinoat, atau tretinoin. Fleksibilitas struktur molekul tretinoin menyebabkannya dapat terikat pada semua RAR dan subtipe RXR, sedangkan tazaroten dan adapalene lebih kaku, dan karena memperlihatkan spesifisitas reseptor. Tretinoin juga memiliki kemampuan terikat pada *cytosolic retinoid-activating binding proteins* (CRABPs). Potensi

retinoid berhubungan dengan afinitasnya pada RAR, tidak pada CRABPs.^{3,4,6}

Ikatan asam retinoat (tretinoin) dengan reseptor inti, yaitu *retinoid acid receptors* (RAR) dan *retinoid X receptors* (RXR), membentuk kompleks heterodimer. Kompleks tersebut selanjutnya berikatan dengan rantai DNA spesifik untuk mempengaruhi transkripsi, sehingga menyebabkan peningkatan atau penurunan ekspresi enzim/protein spesifik.^{2,5}

Dengan menggunakan metodologi genomik, dapat dilihat lebih dari 1200 gen yang secara signifikan dipengaruhi oleh retinoid topikal untuk terapi penuaan kulit. Perubahan tersebut menyebabkan normalisasi kondisi kulit yang berubah akibat penuaan (baik yang diinduksi faktor kronologis ataupun oleh pengaruh lingkungan seperti paparan sinar matahari kronis). Efek *anti-wrinkle* oleh retinoid terjadi melalui penebalan kulit sehingga mengurangi tampilan garis atau kerutan nyata, yaitu dengan meningkatkan proliferasi dan diferensiasi epidermis (meningkatkan ketebalan epidermis), meningkatkan produksi substansi dasar epidermis (glikosaminoglikan/GAG yang mampu mengikat air, meningkatkan hidrasi dan ketebalan epidermis), dan memperbanyak produksi komponen matriks ekstraselular dermis seperti kolagen (meningkatkan ketebalan dermis). Selain itu, retinoid juga memiliki efek hambatan pada komponen jaringan lain. Sebagai contoh, retinoid dilaporkan dapat menghambat pembentukan kolagenase. Walaupun retinoid merangsang produksi substansi dasar (GAG) di epidermis, sekaligus juga menghambat produksinya yang berlebihan di dermis yang mengalami penuaan. GAG dalam kadar rendah memang diperlukan di dermis untuk menghasilkan struktur dan fungsi kolagen yang normal, namun GAG berlebihan justru mengganggu struktur kolagen dermis dan menimbulkan kerutan kulit nyata. Penurunan produksi GAG berlebihan dihubungkan dengan berkurangnya kerutan kulit. Efek retinoid topikal pada epidermis muncul segera (beberapa hari) setelah dimulainya pengobatan yang tampak berupa berkurangnya garis-garis nyata, sedangkan efeknya pada dermis cenderung memakan waktu lebih lama (beberapa minggu hingga bulan) yang terlihat sebagai penurunan kerutan kulit.^{2,5}

Penggunaan Klinis Retinoid Topikal

Pada tahun 1960-an, Kligman telah meneliti pengobatan akne dengan asam retinoat (asam vitamin A, atau tretinoin), dan selama periode terapi tersebut pasiennya memiliki kulit yang sehat. Dan, menjelang tahun 1986, Kligman untuk pertama kali menyatakan bahwa pemakaian asam retinoat mampu mengurangi kerutan/keriput wajah.¹

Di antara berbagai derivat vitamin A, asam retinoat terbukti paling bermanfaat untuk memenuhi kebutuhan kulit, meskipun sejumlah derivat vitamin A lainnya juga bermanfaat. Asam retinoat merupakan bentuk vitamin A yang digunakan sebagai obat karena kurang menyebabkan

efek topikal berat. Pemakaian topikal asam retinoat akan meningkatkan kadar asam retinoat di kulit, tetapi sekaligus juga kadar retinil palmitat, diduga akibat berkurangnya konversi retinil palmitat menjadi retinol dan retinaldehid.² Pemilihan regimen yang tepat pada penggunaan retinoid topikal adalah hal terpenting untuk memaksimalkan efikasi dan kepatuhan serta kepuasan pasien. Terapi seharusnya dimulai dengan konsentrasi terendah, biasanya dalam bentuk krim bila tersedia.⁷ Pemakaian sebaiknya tiap malam pada kulit kering, 20-30 menit setelah wajah dicuci dengan pembersih wajah. Sejumlah kecil retinoid dioleskan dan diratakan pada wajah menggunakan dua ujung jari tangan, olesan tersebut dibuat setipis mungkin hingga tidak terlihat. Sesudahnya, tangan dicuci dengan sabun untuk menghindari dermatitis retinoid. Pemakaian dilakukan selang sehari selama 1-2 minggu tergantung jenis kulit untuk meminimalkan iritasi inisial yang berpotensi menyebabkan ketidakpatuhan pasien pada pengobatan. Kulit berminyak lebih dapat mentoleransi potensi efek iritatif oleh retinoid, sehingga dibutuhkan waktu lebih singkat untuk memulainya.⁵ Pelembab non-komedogenik dapat digunakan untuk meminimalkan xerosis, eritema, dan stinging. Pasien diinformasikan bahwa efikasi terapi mulai terlihat setelah penggunaan selama 4-6 minggu dan kekambuhan akne di awal terapi akan terjadi setelah 2-4 minggu pengobatan akibat akselerasi berkembangnya mikrokomedo yang telah ada. Ajakan dan menenangkan pasien secara berkala sering kali juga dibutuhkan. Setelah pemakaian setiap malam selama 4-6 minggu, konsentrasi retinoid dapat ditingkatkan bila hasil yang diinginkan belum tercapai. Manfaat tambahan penggunaan retinoid topikal adalah kemampuannya memperbaiki dan mencegah hiperpigmentasi pascainflamasi yang sering dialami pasien berkulit hitam sebagai akibat penyembuhan lesi akne.⁴

Retinoid topikal dipakai pada malam hari karena dua alasan. Pertama, jika pasien memakainya sepanjang hari akan meningkatkan sensitivitas terhadap cahaya ultraviolet. Kedua, tretinoin bersifat tidak stabil bila terpapar sinar matahari. Tretinoin akan rusak sebanyak 50% dalam 2 jam paparan sinar matahari. Sediaan sintetik seperti adapalen dan tazaroten secara kimiawi stabil bila terkena sinar matahari, dan dapat digunakan pagi atau sore hari. Untuk menghindari iritasi, disarankan untuk memakai pelembab wajah nonkomedogenik sepanjang hari.⁸

Untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi meskipun dengan peningkatan konsentrasi bertahap yang dimulai dengan retinoid topikal paling ringan, pemakaian untuk waktu lebih singkat dapat dilakukan. Terapi dalam waktu singkat merupakan cara yang aman dan efektif, yaitu dengan pemakaian dalam waktu tertentu (beberapa menit-jam) dan kemudian segera mencucinya kembali. Di awal pasien cukup memakainya selama dua menit setiap hari, dinaikkan satu menit paling tidak tiap tiga hari bila dapat ditoleransi dan tidak muncul efek samping. Jika terjadi iritasi, waktu paparan sebaiknya dikurangi sebanyak

30 detik selama minimal tiga hari dan kemudian dinaikkan lagi secara bertahap. Berbagai studi menunjukkan terdapat beberapa penurunan efikasi dengan metode tersebut, namun secara keseluruhan hasilnya baik.⁴

Retinoid topikal merupakan senyawa kosmesutikal yang cukup luas penggunaannya hingga kini. Tersering adalah pemakaiannya untuk pengobatan akne. Selain itu, retinoid topikal juga digunakan sebagai anti-aging (anti penuaan) dan *skin lightening* (pemutih wajah). Retinoid topikal juga bermanfaat untuk pengobatan eksim tangan.⁹

1. Penggunaan retinoid sebagai anti-akne

Tretinoin merupakan bentuk retinoid topikal pertama yang dikembangkan untuk pengobatan akne. Sediannya berupa krim 0,025%, 0,05%, dan 0,1%, gel 0,01% dan 0,025%, dan larutan 0,05%. Krim 0,025% memiliki paling sedikit dan larutan 0,05% paling besar potensi iritasi. Gel tretinoin mikroenkapsulasi dan gel poliolioprepolimer paling tidak iritatif dibandingkan tretinoin lainnya. Sistem pengemasan dengan cara ini menyebabkan pelepasan tretinoin ke dalam folikel berlangsung secara selektif dan perlahan, sehingga memberikan konsentrasi dan potensi iritasi lebih rendah tanpa mengurangi efikasinya. Faktanya, aktivitas komedolitik maksimum tretinoin dicapai pada konsentrasi 5-10x lebih rendah bila obat digunakan dalam bentuk mikrosfer. Ditambah lagi, potensi penetrasi perkutan ke pembuluh darah yang juga berkurang. Hingga kini belum diketahui pasti mekanisme yang menjelaskan mengenai penurunan efek iritasi dengan cara tersebut. Diduga, derajat iritasi oleh tretinoin terkait dengan penetrasi awal obat, sementara efikasinya lebih merupakan konsekuensi pelepasan rata-rata molekul obat.⁴

Retinoid topikal kedua yang dikembangkan untuk pengobatan akne adalah adapalen, suatu derivat asam naftoat stabil dengan sifat anti-inflamasi dan komedolitik yang signifikan. Adapalen memperlihatkan profil efek samping yang lebih baik daripada tazaroten atau tretinoin, karena memiliki afinitas lebih spesifik terhadap subtype RAR dan tidak mengikat CRABP. Adapalen mengobati akne dengan cara menyebabkan hiperplasia epidermis dan epitel folikel, meningkatkan deskuamasi, diferensiasi keratinosit, dan meregangkan ikatan korneosit. Adapalen tersedia sebagai krim, larutan dan bentuk pletget 0,1% dan sedang diteliti untuk sediaan gel 0,3%. Gel 0,1% sama efektifnya dengan gel tretinoin 0,025% dengan penurunan efek iritasi. Gel 0,3% tampaknya aman dan ditoleransi baik pada penggunaan jangka panjang dengan keberhasilan ganda dibandingkan gel 0,1% tanpa peningkatan bermakna efek samping.^{4,11,12}

Efek anti-inflamasi adapalen merupakan akibat inhibisi metabolisme oksidatif asam arakidonat oleh jalur lipoksigenase 5 dan 15 dan melalui inhibisi kemotaksis PMN dan respons kemokinetik. Disebutkan, adapalen lebih superior dibandingkan dengan obat anti-inflamasi yang ada, seperti indometasin dan betametason valerat.⁴

Faktor yang berperan pada lebih rendahnya iritasi kulit oleh adapalen adalah pola ikatan yang berbeda pada

subtipe RAR dan struktur molekul lebih netral, sehingga kurang mempengaruhi fungsi membran sel.⁴

Tazaroten adalah retinoid topikal dengan efikasi lebih tinggi dibandingkan retinoid topikal lainnya dalam pengobatan akne. Tazaroten tersedia dalam sediaan krim dan gel 0.05% dan 0.1%. Tazaroten selektif terikat pada RAR subtipe beta dan gamma. Mekanisme kerjanya belum diketahui pasti, diduga melalui aktivasi reseptor retinoid, selanjutnya gen mengalami up-regulation dan menyebabkan diferensiasi keratinosit. Dengan menghambat faktor transkripsi proinflamasi, tazaroten menyebabkan penurunan proliferasi dan inflamasi sel.⁴

2. Penggunaan retinoid sebagai anti-aging

Terdapat berbagai bahan kosmetik yang diklaim memiliki efek anti-penuaan (anti-aging) yang digunakan secara topikal. Oleh karena banyaknya jumlah bahan tersebut dan luasnya pengertian anti-aging (yaitu mencegah vs memperbaiki kerutan, kelenturan, tekstur, sallowness, hiperpigmentasi), berikutnya akan dibicarakan mengenai beberapa bahan yang memiliki bio-aktivitas memperbaiki kerutan dan/atau kelenturan kulit.²

Oleh karena retinoid bersifat iritatif pada kulit, menentukan dosis yang dapat ditoleransi kulit merupakan hal penting untuk mencapai efektifitas terapi. Retinoid ditoleransi lebih baik oleh kulit daripada trans-RA. Dalam suatu penelitian dikatakan bahwa retinil propionat lebih ringan bagi kulit dibandingkan retinol dan retinil asetat. Dan, karena retinoid secara umum bersifat sangat poten, dosis topikal kurang dari 1% biasanya cukup untuk mendapatkan efek bermakna. Studi acak tersamar ganda, berpembanding, menggunakan retinol dan retinil propionat, dosis rendah, selama 12 minggu memperlihatkan hasil bermakna terhadap perbaikan hiperpigmentasi dan kerutan kulit. Retinil palmitat memiliki potensi iritasi sangat rendah dan efektif pada dosis sangat tinggi, yaitu sebesar 2%.^{2,5}

Ogden, dkk (2008) melakukan *review article* mengenai efikasi tazaroten topikal sebagai terapi kerusakan kulit akibat paparan kronik sinar matahari (photodamaged skin). Mereka menyimpulkan bahwa tazaroten topikal (umumnya sediaan gel atau krim 0,1%) efektif dan aman digunakan untuk terapi photodamaged skin.¹⁰

3. Penggunaan retinoid sebagai skin lightening

Monoterapi retinoid menggunakan tretinoin (bentuk asam retinoat trans) yang dibentuk dari oksidasi gugus aldehid retinen menjadi gugus karboksil. Tretinoin mengurangi pigmen epidermis untuk berbagai bentuk kelainan pigmentasi (lentigenes, melasma, pigmentasi akibat penuaan, dan hiperpigmentasi pascainflamasi). Perbaikan dicapai setelah beberapa bulan hingga satu tahun terapi. Kombinasi tretinoin dan hidrokuinon (dioleskan pada waktu yang berbeda) memberikan efek potensiasi. Untuk terapi melasma, biasanya digunakan krim tretinoin 0,1% yang dikombinasi dengan hidrokuinon 2-4%.^{13,14}

Tazaroten, suatu asetilenat retinoid topikal, memberikan hasil baik untuk pigmentasi akibat penuaan. Efek depigmentasi terlihat pada penggunaan tazaroten gel dengan konsentrasi 0,1%.^{10,15}

SIMPULAN

1. Retinoid merupakan kosmeseutikal yang memiliki efikasi sebagai anti-akne, anti-aging dan *depigmenting agent*.
2. Permasalahan penggunaan retinoid adalah sifat instabilitasnya sehingga membutuhkan formulasi dan *packing* khusus; dan sifat iritatif terhadap kulit yang diminimalkan dengan cara pemakaian konsentrasi dan frekuensi yang dinaikkan bertahap.
3. Retinoid memiliki potensi teratogenisitas sehingga harus dihindari penggunaannya pada wanita hamil dan usia produktif (khususnya tazaroten).

DAFTAR PUSTAKA

1. McDaniel DH, DiNardo J, Lewis J. The role of cosmeceuticals in dermatology. In: Draeos ZD, Thaman LA (ed). *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*. New York: Taylor & Francis Group, 2006:187-203.
2. Bisset DL. Anti-aging skin care formulations. In: Draeos ZD, Thaman LA (ed). *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*. New York: Taylor & Francis Group, 2006:167-86.
3. Brunton LL, Parker KL. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. New York: McGraw Hill Companies Inc., 2008:1075-94.
4. Kroshinsky D, Shalita AR. Topical retinoids. In: Webster GF, Rawlings AV (ed). *Acne and it's therapy*. New York: Informa healthcare, 2007:103-12.
5. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoid in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Intervention in Aging* 2006;1(4):327-48.
6. Rawlings AV. The molecular biology of retinoids and their receptors. In: Webster GF, Rawlings AV (ed). *Acne and it's therapy*. New York: Informa healthcare, 2007:45-53.
7. Sator PG. Skin treatments and dermatological procedures to promote youthful skin. *Clinical interventions in aging* 2006;1(1):51-6.
8. Tashtoush BM, Jacobson EL, Jacobson MK. UVA is the major contributor to the photodegradation of tretinoin and isotretinoin: implications for development of improved pharmaceutical formulations. *Int J Pharm* 2008;352(1-2):123-8.
9. Bronaugh RL. Hydroxy acids and retinoids in cosmetic products. In: Walters KA, Roberts MS (ed). *Dermatologic, Cosmeceutic, and Cosmetic Development: Therapeutic and Novel Approaches*. New York: Informa healthcare, 2008:297-302.
10. Ogden S, Samuel M, Griffith. A review of tazarotene in the treatment of photodamaged skin. *Clinical Intervention in Aging* 2008;3(1):71-6.
11. Aydemir EH. *Acne vulgaris*. *Turk Ped Ars* 2014;49:13-6.
12. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of acne. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2017;83(3):298-306.

13. Loy CJ, Govindarajan R. Biology of skin pigmentation and cosmetic skin color control. In: Walters KA, Roberts MS (ed). *Dermatologic, Cosmeceutic, and Cosmetic Development: Therapeutic and Novel Approaches*. New York: Informa healthcare, 2008:61-95.
14. Stulberg DL, Clark N. Common hyperpigmentation disorders in adults: Part II. Melanoma, seborrheic keratoses, acanthosis nigricans, melasma, diabetic dermopathy, tinea versicolor, and postinflammatory hyperpigmentation. *Am Fam Physician* 2003;68(10):1963-8.
15. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J. Am Acad Dermatol* 2006;55(6):1948-65.