

Symposium
**Prevention and Intervention of Aging Process
in Dermatology: What's New?**

Shangri - La Hotel, Surabaya, 13 -14 February 2016

Published by:

*Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia
(PERDOSKI) Cabang Surabaya
Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya
Kelompok Studi Kosmetik Indonesia (KDSKI)*



Symposium

**Prevention and Intervention of Aging Process in Dermatology: What's New?
Shangri-La Hotel, Surabaya, 13 – 14 February 2016**

Editor:

Dian Ardiana, dr., SpKK

Dr. Cita Rosita SP., dr., Sp.KK(K),FINSDV,FAADV

Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., SpKK

Irmadita Citrashanty, dr., SpKK

Maylita Sari, dr., Sp.KK

Diterbitkan Oleh:

Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI)
Cabang Surabaya

Bekerjasama dengan

Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya
Kelompok Studi Kosmetik Indonesia (KSDKI)

Prevention and Intervention of Aging Process in Dermatology: What's New?

ISBN : 978 - 602 - 17449 - 2 - 5

©Hak cipta yang dilindungi oleh undang-undang

Dilarang keras mengutip, menjiplak atau mengkopii memperbanyak atau menyebarluaskan dalam bentuk apa pun baik sebagian maupun seluruh isi serta memperjualbelikannya tanpa mendapat izin tertulis dari penulis dan penerbit.

Penulis : Lili Legiawati, dr., SpKK, FINS DV, FAADV ; Shannaz Nadia Yusharyahya, dr., SpKK, MHA, FINS DV ; Dr. Cita Rosita S. P., dr., Sp KK(K), FINS DV, F AADV ; Irmadita Citrashanty, dr., SpKK ; Dian Ardiana, dr., SpKK ; Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., SpKK ; Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINS DV, FAADV ; Abraham Arimuko, dr., Sp KK, FINS DV, FAADV ; Prof. Drh. Fedik A. Rantam ; Arief Budianto, dr., Ph.D, SpKK ; Fitri Abdullah Jawas, dr., SpKK ; Lilik Norawati Ashadi, dr., SpKK, FINS DV

Editor : Dian Ardiana, dr., SpKK
Dr. Cita Rosita SP., dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., SpKK
Irmadita Citrashanty, dr., SpKK
Maylita Sari, dr., Sp.KK

Setting : Bambang Agustono
Desain cover : Bambang Agustono
Cetakan : 2016
Dicetak oleh : Percetakan Wahana Ilmu
Jl. Kali Kepiting 97 Surabaya
Telp. (031) 389 0957
Isi diluar tanggung jawab percetakan

Diterbitkan Oleh:

*Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI)
Cabang Surabaya*

Bekerjasama dengan

*Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya
Kelompok Studi Kosmetik Indonesia (KSDKI)*

Daftar Isi

Oksidatif Stres dan Penuaan Kulit Lili Legiawati, dr., SpKK, FINSVD, FAADV	1
Regulasi Hormonal dan Sinyal Sistemik Pada Penuaan Kulit Shannaz Nadia Yusharyahya, dr., SpKK, MHA, FINSVD	10
Peran Antioksidan Oral (Astaxanthin dan SOD Gliadin) Pada Penuaan Dini Dr. Cita Rosita S. P., dr., SpKK(K), FINSVD, FAADV	17
Peran Antioksidan Topikal pada Penuaan Kulit Irmadita Citrashanty, dr., SpKK	22
Rambut Uban : Stres Oksidatif Pada Penuaan Rambut Dian Ardiana, dr., SpKK	29
Terapi Telomere pada Aging Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., SpKK	37
Perangkat Untuk Peremajaan Kulit Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., SpKK(K), FINSVD, FAADV	47
Periorbital Rejuvenation Abraham Arimuko, dr., SpKK, FINSVD, FAADV	66
Stem Cells And Aberrant Signaling Of Molecular System In Skin Aging Prof. Drh. Fedik A. Rantam	75
Etiologi Proses Penuaan dan Mekanismenya Arief Budiyanto	80
Metode Evaluasi Penuaan Kulit (Skin Aging) Review Beberapa Skala Klinis Terkait Skin Aging Fitri Abdullah Jawas, dr., SpKK	89
Growth Factors As Antiaging Lilik Norawati Ashadi	103

Rambut Uban : Stres Oksidatif Pada Penuaan Rambut

Dian Ardiana

Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah
Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan
Surabaya

PENDAHULUAN

Rambut pada mamalia berfungsi utama sebagai alat proteksi dan pengatur panas, tetapi pada manusia rambut lebih berperan untuk penampilan dan interaksi sosial. Rambut dan kulit kepala, sebagai bagian dari kulit lain, merupakan subjek penuaan, baik itu penuaan intrinsik atau kronologik maupun penuaan ekstrinsik akibat faktor lingkungan. Penuaan pada rambut dapat berupa penipisan rambut dan timbulnya rambut uban. Terdapat kiasan 'rule of 50' yang berarti 50% orang berusia 50 tahun 50% rambutnya beruban.¹ Rambut uban ini sering menimbulkan masalah dalam penampilan.

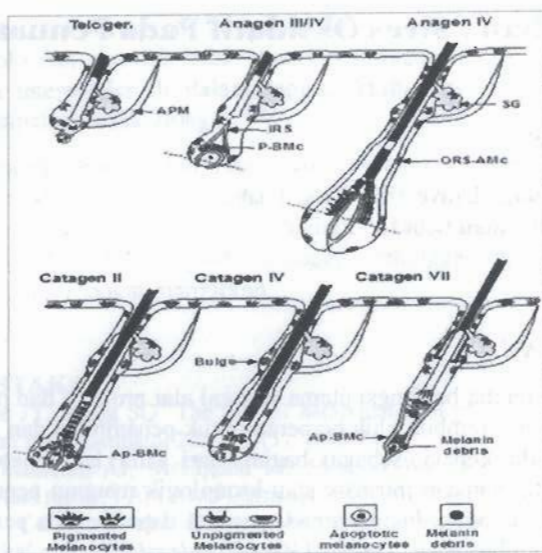
RAMBUT ABU-ABU (RAMBUT UBAN)

Epidemiologi

Rambut uban (*canitis/hair graying*) merupakan proses penuaan kronologik dan terjadi pada semua ras maupun jenis kelamin. Usia timbulnya rambut uban bervariasi tergantung ras dan etnis, misalnya pada ras Kaukasian rambut uban timbul usia pertengahan 30 tahun, orang Asia pada akhir 30 tahun, orang Afrika pada usia pertengahan 40 tahun, orang Jepang 30-34 tahun pada pria dan 35-39 tahun pada wanita. Rambut uban tampak lebih nyata pada orang berambut hitam, dan angka kejadian pada pria maupun wanita sama banyak. Rambut uban dikatakan prematur bila terjadi pada usia < 20 tahun pada orang kulit putih, < 25 tahun pada orang Asia, dan < 30 tahun pada orang Afrika.^{2,3}

Siklus Pertumbuhan Rambut Dan Pigmentasi Rambut

Rambut terdiri atas batang rambut dan folikel rambut. Struktur batang rambut meliputi medula, korteks, kutikula, yang dibungkus oleh selubung akar bagian dalam, selubung akar bagian luar, dan jaringan penyangga. Folikel rambut bagian atas terdiri atas infundibulum dan isthmus, sedangkan folikel rambut bagian bawah terdiri atas area suprabulbus dan bulbus. Folikel rambut bagian atas merupakan porsi permanen rambut sedangkan folikel rambut bagian bawah mengalami regenerasi pada setiap siklus pertumbuhan rambut.



Gambar 2. Siklus pertumbuhan rambut
(dikutip dari kepustakaan no.2)

Setiap folikel rambut mengalami tiga fase siklus yaitu fase anagen (pertumbuhan), katagen (invulsi) dan telogen (istirahat).

Fase anagen rambut kepala berkisar antara 2 hingga kurang lebih dari 8 tahun. Hampir 90-93% rambut kepala berada dalam fase anagen, sedangkan sisanya terutama dalam fase telogen.

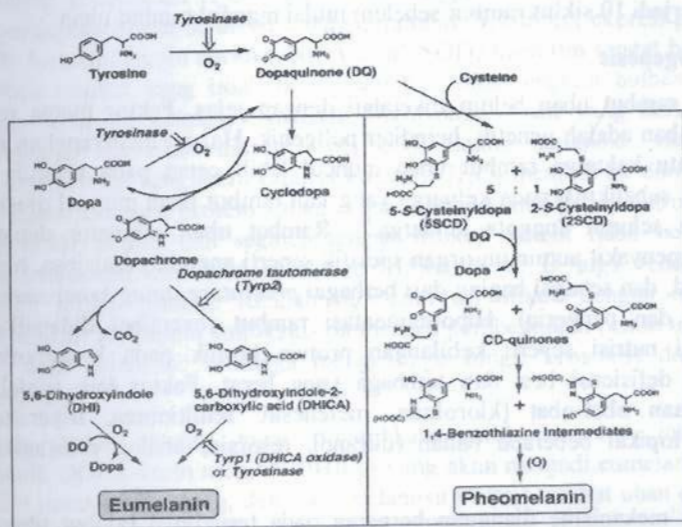
Fase anagen dimulai dari mitosis sel epitel matriks di sepanjang papilla dermis pada dasar folikel rambut, diferensiasi komponen folikel, reaktivasi melanosit, batang rambut mulai tumbuh menggantikan rambut telogen, hingga batang rambut tumbuh di atas permukaan kulit. Fase katagen ditandai dengan berkurangnya aktivitas mitosis sel matriks, terjadi apoptosis dan folikel mengalami involusi. Lama fase ini 1-2 minggu. Fase telogen ditandai dengan lepasnya rambut yang mati dari folikelnya, kemudian diikuti fase transisi telogen ke anagen kembali. Lama fase ini sekitar 3 bulan.^{4,5}

Melanin merupakan pigmen penentu utama yang membuat warna kulit, rambut dan mata menjadi berbeda-beda. Melanin diproduksi oleh sel melanosit dalam organel sitoplasma yang disebut melanosom (proses disebut melanogenesis). Terdapat beberapa subpopulasi melanosit yang berbeda pada folikel rambut. Melanosit melanogenesis aktif (dengan tirosinase aktivitas *DOPA*-oksidase positif) terdistribusi secara superfisial pada folikel rambut setinggi infundibulum, dan pada sel basalis kelenjar sebacea di antara sebosit. Proksimal dari subpopulasi tersebut, didapatkan subpopulasi melanosit *DOPA*-oksidase negatif yang tersebar, dan melanosit amelanotik pada tengah-bawah selubung akar bagian luar. Subpopulasi tersebut adalah melanosit 'transien' yang bermigrasi dari regio *bulge*⁶, yang merupakan tempat *melanocyte stem cell*.⁷ Subpopulasi melanosit berdiferensiasi penuh didapatkan pada matriks bulbus rambut, di atas dan di sekitar papilla dermis bagian atas. Melanosit tersebut mentransfer granul

melanin ke keratinosit korteks rambut, sedikit ke medulla, dan sangat jarang ke kutikula. Terdapat subpopulasi kecil melanosit *poorly differentiated* di area proksimal dan perifer bulbus rambut yang sedang tumbuh.⁶

Melanogenesis merupakan reaksi kimia oksidatif yang bergantung kepada enzim pengendali tirosinase dan aktivitas *L-3,4-DOPA*-oksidase. Terdapat dua tipe melanin, eumelanin (coklat-hitam) yang dibentuk dari polimerisasi prekursor dihidroksi-indol, dan feomelanin (kuning-merah) yang dibentuk dari penggabungan sistin selama oksidasi. Eumelanin banyak didapatkan pada rambut coklat dan hitam, sedangkan feomelanin banyak pada rambut pirang atau merah (*auburn*).

Melanogenesis akan dilanjutkan dengan proses transfer melanosom melalui dendrit melanosit ke keratinosit seperti halnya pada epidermis. Proses pigmentasi pada epidermis berlangsung kontinyu sedangkan proses pigmentasi pada folikel rambut berhubungan dengan siklus pertumbuhan rambut.^{1,2} Unit melanin folikel rambut meliputi satu melanosit untuk lima keratinosit pada bulbus, dan satu melanosit untuk satu keratinosit pada lapisan basalis matriks bulbus (sedangkan unit melanin epidermal meliputi satu melanosit untuk 36 keratinosit di sekitarnya). Pada satu bulbus folikel rambut kepala bisa terdapat setidaknya 100 melanosit, memproduksi melanin membentuk batang rambut berpigmen yang panjang.^{1,2}



Gambar 3. Melanogenesis (dikutip dari kepustakaan no. 8)

Melanosit folikel rambut berproliferasi selama fase anagen awal, matur pada pertengahan anagen dan mengalami apoptosis selama awal katagen. Ekspresi tirosinase, *tyrosinase-related protein-1 (TRP-1)* dan aktivitas *DOPA*-oksidase dapat dideteksi pada bulbus folikel sejak fase anagen III. Aktivitas enzim ini tidak dideteksi pada fase katagen maupun telogen, sehingga pigmentasi rambut hanya terjadi selama anagen dan berhenti pada awal transisi anagen-katagen.¹ Pada siklus anagen yang selanjutnya, prekursor melanosit (*melanoblas*) yang berasal dari *melanocyte stem cells (MSC)* di area *bulge*, akan bermigrasi melalui

selubung akar bagian luar ke bulbus dan menempati ujung papila dermis, untuk kemudian membentuk unit pigmentasi folikel yang baru. Melanoblas harus berdiferensiasi menjadi melanosit matur, untuk kemudian dapat terjadi sintesis melanin kembali.⁷ Melanogenesis pada folikel rambut melibatkan kontrol regulasi yang kompleks, melibatkan hormon, neuro-transmitter, sitokin, faktor pertumbuhan, eikosanoid, nukleotida siklik, nutrisi, lingkungan fisikokimia.⁹

Beberapa bentuk rambut diproduksi selama masa kehidupan, yaitu rambut lanugo yang halus tidak berpigmen pada fetus atau neonatus, rambut velus pendek (mayoritas tidak berpigmen) atau rambut peralihan yang halus berpigmen, dan rambut terminal yang panjang tebal berpigmen pada dewasa. Morfologi permukaan rambut biasanya berubah dengan bertambahnya usia, terutama dengan berkurangnya ukuran kutikula. Melanosit bulbus mempunyai kapasitas tertinggi pada waktu muda, saat unit melanin folikuler masih berusia beberapa siklus. Setiap siklus rambut yang terjadi di awal-awal kehidupan diikuti dengan hilang dan digantinya unit pigmen folikuler secara sempurna, tetapi setelah 10 siklus berlangsung, setiap siklus mulai menunjukkan penurunan melanogenesis sehingga semakin banyak rambut dengan dilusi pigmen pada batang rambutnya. Setiap siklus folikel rambut kepala rata-rata menerima 7-15 melanosit pengganti dari selubung rambut bagian dalam ke bulbus sebelum munculnya rambut uban. Rata-rata lama siklus rambut kepala manusia adalah 3,5 tahun. Rata-rata orang Kaukasia mulai mengalami rambut uban usia 35-40 tahun, hal ini menunjukkan bahwa terjadi 10 siklus rambut sebelum mulai muncul rambut uban.²

Etiopatogenesis

Etiologi rambut uban belum diketahui dengan jelas. Faktor utama terjadinya rambut uban adalah genetik, herediter poligenik. Hal ini menerangkan mengapa pada suatu keluarga rambut uban muncul lebih cepat pada seluruh anggota keluarga, sebaliknya pada keluarga yang lain rambut uban muncul di usia sangat tua pada seluruh anggota keluarga.⁶ Rambut uban prematur dapat timbul bersama penyakit autoimun organ spesifik seperti anemia pernisiiosa, hiper- atau hipotiroid, dan sebagai bagian dari berbagai *premature aging syndromes* (seperti progeria dan pangeria). Hipopigmentasi rambut reversibel didapatkan pada defisiensi nutrisi seperti kehilangan protein kronik pada kwashiorkor atau nefrosis, defisiensi besi dan tembaga yang berat. Faktor lain adalah stress, penggunaan obat-obat (klorokuin, mefenesin, feniltiourea, triparanol, dll), aplikasi topikal beberapa bahan (ditanol, resorsin, analog prostaglandin F₂ alfa).²

Berbagai mekanisme dianggap berperan pada terjadinya rambut uban seperti hilangnya *MSC* atau kegagalan *MSC* untuk berdiferensiasi, gangguan migrasi melanosit, gangguan anagen, apoptosis melanosit, dan malfungsi atau hilangnya rangkaian pembentukan pigmen.¹

Produksi faktor pertumbuhan yang mendukung melanosit folikel rambut, seperti *stem cell factor (SCF)*, dan *nerve growth factor (NGF)*, mengalami penurunan pada proses penuaan. Ekspresi molekul sinyal yang mengatur siklus pertumbuhan rambut seperti *TGFβ* mengalami perubahan. *TGFβ* memediasi apoptosis melanosit berdiferensiasi melalui *down-regulasi Bcl₂*.^{10,12} Ekspresi gen yang berhubungan dengan melanogenesis (*TYR*, *TYR-1*, *MITF*, *PAX3*, *POMC*,

KIT, SOX10) pada bulbus folikel rambut tidak berpigmen mengalami supresi 20 kali lipat dibanding bulbus rambut berpigmen. Melanosit fungsional pada bulbus dan penanda gen prekursor melanosit imatur (*PAX3, SOX10, DCT*) pada segmen tengah sangat menurun pada rambut uban, menunjukkan bahwa sel prekursor melanosit pada regio *bulge* juga terserang pada rambut uban.¹³

Stres Oksidatif Pada Rambut Uban

Timbulnya rambut uban juga dihubungkan dengan teori radikal bebas. *Reactive Oxygen Species (ROS)* merusak dan menghancurkan biomolekul dan menginduksi mutasi dalam mitokondria dan inti DNA. Sel dilengkapi dengan mekanisme antioksidan enzimatik proteksi dengan adanya katalase, glutathion peroksidase dan superoksid dismutase (SOD), serta antioksidan eksogen seperti vitamin C dan E atau CoQ10 untuk mengatasi *ROS*. Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara pro- dan anti- oksidan. Penuaan membuat respon antioksidan sel menurun sehingga timbul stres oksidatif yang akan diikuti oleh kerusakan dan kematian sel.¹

Melanin, selain merupakan suatu *free radical scavenger*, juga merupakan oksidan poten. Feomelanin meningkatkan pembentukan *ROS* yang diinduksi oleh UVA-UVB *in vitro*. Sintesis melanin sendiri menghasilkan stres oksidatif seluler. Beberapa tahapan dalam melanogenesis menghasilkan H_2O_2 dan radikal bebas lain. Terdapat konsentrasi H_2O_2 yang sangat tinggi pada batang rambut uban, yang terperangkap dalam serat-serat batang rambut. Selain itu, ekspresi gen yang mengkode berbagai enzim antioksidan (kecuali SOD) menurun sangat bermakna pada bulbus rambut yang tidak berpigmen bila dibandingkan bulbus rambut berpigmen, terutama katalase. Katalase merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap degradasi hidrogen peroksida dalam melanosit, merupakan antioksidan penting yang mengkatalisa konversi H_2O_2 menjadi air dan molekul oksigen. Kadar ekspresi protein katalase dan aktivitas katalitik menurun sangat bermakna pada bulbus dan segmen tengah folikel rambut tidak berpigmen. Aktivitas methionin sulfoksid reduktase (*MSR*) A & B juga rendah pada keseluruhan folikel rambut. Rendahnya enzim ini diikuti dengan hilangnya fungsi perbaikan methionin sulfoksida dan terjadi pembentukan residu methionin pada sisi aktif tirosinase sehingga mengganggu fungsi tirosinase dan hilang pigmen rambut.¹⁰⁻¹³

TRP-2 merupakan enzim yang dibutuhkan untuk konversi intermediet melanogenik *DOPA*-krom menjadi *DHICA* yang akan menjadi eumelanin. *TRP-2* memiliki peran antioksidan, dan pada melanosit bulbus rambut uban enzim ini mengalami deplesi tetapi tidak pada melanosit alis.¹

Seluruh folikel rambut menjadi subjek stres yang diperantarai H_2O_2 . Selain tirosinase dan protein *MSR*, protein dan peptida lain termasuk antiapoptosis *Bcl-2* merupakan target oksidasi. Ekspresi *Bcl-2* pada melanosit bulbus rambut uban mengalami penurunan.¹⁰ Penurunan *Bcl-2* juga menimbulkan *MSC* hilang lebih cepat melalui apoptosis sel saat memasuki fase telogen. Nishimura dkk menunjukkan bahwa penuaan fisiologis *MSC* menyebabkan adanya pigmentasi (atau diferensiasi) ektopik dalam kompartemen *MSC*. Defisiensi *Mitf* (regulator transkripsi utama melanosit) juga terlibat dalam proses tersebut. Penelitian pada tikus menunjukkan hambatan pembaruan *MSC* karena akumulasi kerusakan

DNA akibat usia yang tidak bisa diperbaiki. Pada akhirnya, kegagalan pemeliharaan *MSC* pada lingkungan mikronya dianggap berperan terhadap timbulnya rambut uban.⁷

Melanosit bulbus menunjukkan kapasitas pembentukan melanin dan kandungan melanin intraseluler yang sangat tinggi pada fase anagen. Setidaknya 100 melanosit per folikel rambut anagen kepala, bertanggung jawab terhadap pembentukan melanin dalam satu siklus pertumbuhan rambut tersebut, mencapai panjang rambut 1,5 m.⁶ Lamanya fase anagen (beberapa tahun pada manusia) menyebabkan akumulasi *ROS*, yang bila tidak diimbangi dengan peran antioksidan yang baik maka akan menimbulkan stres oksidatif pada melanosit.²

Oksidasi yang diperantarai H_2O_2 juga terjadi pada regulator pigmentasi lain termasuk *proopiomelanocortins* α -*melanocyte-stimulating hormone*, β -*endorphin* dan katekolamin.^{3,14} Stres oksidatif yang timbul di luar folikel rambut, misalnya karena paparan UV, stres psikoemosional maupun inflamasi, dapat menambah stres oksidatif endogen melanosit, sehingga mempercepat kerusakan sel.¹⁰

Gambaran Histologi

Jumlah melanosit berdiferensiasi dan fungsional sangat menurun pada bulbus folikel rambut uban, pada rambut uban putih mungkin sama sekali tidak didapatkan. Granul melanin masih bisa dideteksi pada area pre-korteks dan serat rambut abu-abu, sering dalam distribusi asimetrik. Bulbus rambut abu-abu menunjukkan penurunan reaksi *DOPA*-oksidase tetapi masih terdeteksi, menunjukkan masih didapatkan melanosit dengan sedikit aktivitas tirosinase.

Melanosit pada bulbus rambut uban menunjukkan gambaran kerusakan DNA karena stres oksidatif ('*common*' *deletion*) dan apoptosis. Tampak lebih bulat dan oligodendrit, menjauh dari tempat biasanya. Tampak gangguan transfer melanosomal ke keratinosit pre-korteks di sekitar melanosit yang tersisa. Debris/inkontinensia melanin dapat dilihat di dalam dan di sekitar bulbus rambut uban, dalam kadar lebih besar dari yang terlihat pada degradasi unit melanin folikuler terprogram pada fase katagen.

Kompartemen sub-seluler melanogenesis mengalami gangguan ditandai dengan adanya melanosom dalam auto-fagolisosom, menunjukkan melanosit berusaha membuang melanosom yang rusak. Respon seluler yang biasa terjadi pada kondisi stres oksidatif, yang mendukung peran *ROS*, tampak dengan adanya vakuolisasi melanosit pada bulbus rambut abu-abu dan rambut putih.

Melanosit pada regio bulge jarang didapatkan, berbeda pada rambut berpigmen yang masih sering terdeteksi melanosit pada regio tersebut.^{3,10}

Gambaran klinis

Rambut uban bukan berasal dari rambut hitam yang berubah menjadi abu-abu, melainkan rambut yang baru terbentuk dari awalnya memang tidak memiliki atau hanya sedikit memiliki deposit pigmen. Rambut seperti ini tampak abu-abu atau putih karena perubahan refleksi sinar karena densitas pigmen yang berbeda.

Terdapat variasi regional dalam kecepatan hilangnya melanosit pada tubuh. Umumnya efek tersebut sangat terlihat pada rambut kepala. Kemungkinan melanosit dan *MSC* pada beberapa tipe folikel rambut regio tertentu mempunyai

cara pengelolaan stres yang berbeda, sehingga terjadi folikel rambut kepala beruban lebih dulu, folikel rambut alis dan kelopak mata timbul lebih lambat pada seorang individu. Pada kepala, rambut uban biasanya tumbuh pertama kali pada area dahi, meluas ke vertex dan area lain, terakhir adalah area oksipital. Janggut dan rambut tubuh lain biasanya menjadi beruban belakangan.

Perilaku keratinosit pre-korteks mungkin berubah dengan tidak adanya pengaruh melanosit. Hal ini tampak pada rambut janggut putih yang tumbuh 4x lebih cepat dari rambut berpigmen sekitarnya. Rambut uban juga pada umumnya lebih kasar, lebih kaku dan lebih sukar diatur dibanding rambut berpigmen sekitarnya. Rambut uban sukar mengikat dan lebih resisten terhadap pewarna buatan. Hal ini mungkin disebabkan rambut uban memprogram ulang matriks keratinosit untuk lebih membuat medulla daripada pre-korteks.¹⁻³

PENANGANAN RAMBUT UBAN

Penanganan rambut uban masih belum memuaskan. *P-aminobenzoic acid (PABA)* dosis tinggi dilaporkan menimbulkan rambut hitam temporer, tetapi mekanisme tidak diketahui. *PABA* 100 mg tiga kali sehari menimbulkan rambut hitam pada 82% orang berambut uban dalam 2-4 bulan, meskipun relaps timbul dalam 2-4 minggu setelah *PABA* dihentikan. Kalsium pantotenat 200 mg sehari dilaporkan berhasil mengembalikan warna rambut uban prematur pada dua orang anak. Pemberian latanoprost (tetes mata PGF2 alfa) selama 3 tahun menimbulkan repigmentasi rambut uban. Menghitamkan rambut secara kebetulan juga telah dilaporkan setelah penggunaan beberapa obat seperti siklosporin, kortikosteroid, etretinet, verapamil, tamoksifen, levodopa, sisplatin, tri-iodotironon, L-tiroksin, dan lenalidomid.

Konsumsi beberapa makanan yang banyak mengandung katalase seperti bayam, alpukat, dianggap dapat mengurangi rambut uban. Suplemen yang mengandung bahan herbal lain seperti *coconut oil*, *curry leaves*, *amaranth*, *gooseberry*, serta beberapa asam amino juga diklaim dapat mencegah, menghentikan, atau mengembalikan warna rambut uban.

Pengecatan rambut merupakan pilihan utama dalam mengembalikan warna rambut, baik dengan pewarna rambut temporer, semipermanen maupun permanen.

Pewarna rambut "from the inside" dikembangkan, misalnya dengan memasukkan pigmen dalam kapsul liposom.^{1,2,15,16}

DAFTAR PUSTAKA

1. Seiberg M. Age-induced hair greying – the multiple effects of oxidative stress. *Int J Cosmetic Science*. 2013; 35: 532-538
2. Pandhi D, Khanna D. Premature graying of hair. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79 : 641-53
3. Trüeb RM. Oxidative Stress in Ageing of Hair. *Int J Trichology*. 2009; 1(1): 6-14.

4. de Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of Hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Massachusetts : Blackwell Science; 2004: 3201-3214
5. Cotsarelis G & Botchkarev V. Disorders of the hair and nails. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York : McGraw-Hill; 2008: 739-48
6. Tobin DJ. Aging of the Hair Follicle Pigmentation System. *Int J Trichology*. 2009; 1(2): 83-93.
7. Nishimura EK, Granter SR, Fischer DE. Mechanisms of hair graying : Incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science*. 2005; 307: 720-723
8. Ito S, Wakamatsu K. Human hair melanins: what we have learned and have not learned from mouse coat color pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 24: 63-74.
9. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation. *Physiol Rev*. 2004; 84:1155-1228
10. Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, et al. Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J*. 2006; 20: E908-E920
11. Wood JM, Decker H, Hartmann H, Chavan B, et al. Senile hair graying : H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair. *FASEB J*. 2009; 23: 2065-2075
12. Peters E. M. J. Oxidative Stress associated melanocyte-loss and hair growth capacity in the aging hair follicle : a model for tissue-specific aging. In : R. M. Trüeb, D. J. Tobin (eds.). *Aging Hair*. Berlin : Springer, 2010: 91-99
13. Shi Y, Luo L-F, Liu X-M. Premature graying as a consequence of compromised activity in hair bulb melanocytes and their precursors. *PLoS ONE*. 2014; 9(4):e93589
14. Schallreuter K, Salem M, Hasse S, Rokos H. The redox – biochemistry of human hair pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 24: 51-62
15. Trüeb RM. Pharmacologic interventions in aging hair. *Clin Interv Aging*. 2006; 2: 121-129
16. Dasanu CA, Mitsis D, Alexandrescu DT. Hair repigmentation associated with the use of lenalidomide: Graying may not be an irreversible process! *J Oncol Pharm Practice*. 2012; 19(2): 165-169