



# Perlambat Penuaan dengan Tanaman Indonesia

Bukti Ilmiah



**Penulis**  
**Harmileni**  
**Taranipa Marfitania**  
**Tengku Rachmi Hidayani**  
**Linda Chiuman**  
**Edy Fachrial**

**PERLAMBAT PENUAAN DENGAN TANAMAN INDONESIA : BUKTI ILMIAH**

**Penulis**

Harmileni

Taranipa Marfitania

Tengku Rachmi Hidayani

Linda Chiuman

Edy Fachrial

**Editor**

New Vita Mey Destty Marbun

**Penerbit**

UNPRI PRESS

**ISBN :**

978-623-8299-29-4

**Redaksi**

Jl. Sampul, Medan

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam  
bentuk dan dengan cara apapun tanpa ijin dari penerbit

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat-NYA lah buku kami yang berjudul "*Perlambat Penuaan dengan Tanaman Indonesia : Bukti Ilmiah*" dapat terselesaikan dengan baik.

Buku ini memuat tentang penuaan yang merupakan proses tak terelakkan, mekanisme penuaan dan peran antioksidan, kajian literatur tentang tanaman Indonesia dengan potensi anti penuaan, aplikasi tanaman Indonesia dalam produk anti penuaan, tahapan pengujian produk anti penuaan, efek samping dari beberapa produk kosmetik, dan tantangan pengembangan produk anti penuaan berbahan dasar herbal Indonesia.

Dengan pendekatan multidisiplin yang menggabungkan ilmu pengetahuan, kesehatan, dan praktik industri, buku ini menjadi sumber informasi yang berharga bagi akademisi, peneliti dan praktisi di bidang kesehatan dan kecantikan serta menjadi bahan bacaan yang bermanfaat bagi masyarakat. Buku ini mengajak pembaca untuk memahami proses penuaan secara lebih dalam serta menggali potensi tanaman Indonesia sebagai solusi alami yang efektif dalam mempertahankan kesehatan dan kecantikan.

Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah mendukung penyusunan buku ini. Secara khusus, kami sampaikan apresiasi kepada Pusat Pengembangan Pendidikan Vokasi Industri, Badan Pengembangan Sumber Daya Manusia Industri Kementerian Perindustrian yang telah memberikan dukungan penuh dalam penyusunan buku ini sehingga terselesaikan dengan baik. Semoga buku ini dapat menambah khazanah pengetahuan bagi pembaca sekalian.

Medan, Oktober 2024

Tim Penulis

**DAFTAR ISI**

KATA PENGANTAR .....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
BAB I.....	1
PENUAAN : PROSES YANG TAK TERELAKKAN .....	1
1.1 Konsep Penuaan.....	1
1.2 Dampak Penuaan terhadap Fisiologis.....	7
1.3 Potensi Tanaman Obat Indonesia sebagai Anti Penuaan .....	14
BAB II .....	15
MEKANISME PENUAAN DAN PERAN ANTIOKSIDAN.....	15
2.1 Mekanisme Penuaan.....	15
2.2 Peran Antioksidan.....	31
BAB III .....	36
KAJIAN LITERATUR TENTANG TANAMAN INDONESIA DENGAN POTENSI ANTI PENUAAN.....	36
3.1 Tanaman Indonesia yang Berpotensi Anti Penuaan .....	36
3.2 Penuaan dan Kaitannya dengan Inflamasi.....	48
3.3 Potensi Tanaman Indonesia sebagai Penghambat Enzim Penyebab Penuaan (Elastase, Kolagenase, Tirosinase) .....	50
BAB IV .....	60
APLIKASI TANAMAN INDONESIA DALAM PRODUK ANTI PENUAAN.....	60

---

4.1 Produk Anti Penuaan.....	60
4.2 Evaluasi Formulasi Krim Anti Penuaan .....	62
4.3 Regulasi dan Standar.....	65
BAB V .....	76
TAHAPAN PENGUJIAN PRODUK ANTI PENUAAN .....	76
5.1 Ekstraksi Bahan Alam dan Karakterisasi Produk Anti Penuaan .....	76
5.2 Inhibitor Enzim.....	79
5.3 Pengujian Produk Anti Penuaan.....	80
BAB VI .....	97
EFEK SAMPING BEBERAPA PRODUK KOSMETIK .....	97
BAB VII.....	102
TANTANGAN PENGEMBANGAN PRODUK ANTI PENUAAN BERBAHAN DASAR HERBAL INDONESIA.....	102
7.1 Pengembangan Produk Anti Penuaan yang Lebih Inovatif.....	102
7.2 Peran Indonesia sebagai Pusat Riset Tanaman Anti Penuaan.....	106
DAFTAR PUSTAKA.....	108
PROFIL PENULIS.....	118

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Perubahan pada epidermis, dermis, hipodermis, dan adneksa kulit akibat penuaan (Sutanto et al., 2023) .....	8
Tabel 2. Tanaman Indonesia dengan Potensi sebagai Anti Penuaan.....	54
Tabel 3. Komposisi Krim Anti Penuaan dari Ekstrak Rambut Jagung (Zea mays).....	63
Tabel 4. Komposisi Krim Anti Penuaan dari Ekstrak Daun Kelor (Moringa oleifera) .....	64

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Skema Stres Oksidatif pada Kulit oleh Beberapa Penyebab (E: Epidermis; D: dermis) .....	18
Gambar 2. Kerusakan DNA akibat Paparan Sinar UV .....	23
Gambar 3. Sel yang Mengalami Penuaan (Senescence) .....	24
Gambar 4. Mekanisme Pembentukan AGEs .....	30
Gambar 5. Free Radical Theory of Aging.....	32
Gambar 6. Aktivitas Antioksidan dan Hubungannya dengan Struktur Kimia Senyawa Flavonoid .....	39

## **BAB I**

### **PENUAAN : PROSES YANG TAK TERELAKKAN**

#### **1.1 Konsep Penuaan**

Dalam fase hidup manusia, penuaan adalah proses alamiah yang tidak dapat dihindari. Kompleksitas proses penuaan yang tinggi mendorong lahirnya konsep-konsep penuaan dari berbagai sudut pandang ilmiah (Lemoine, 2020) mendefinisikan penuaan sebagai kerusakan struktural (*structural damage*), penurunan fungsi (*functional decline*), pengurangan (*depletion*), perubahan fenotipik (*typical phenotypic changes*), dan peningkatan kemungkinan kematian (*increasing probability of death*). Penuaan berhubungan dengan pembusukan dan kemerosotan fungsi, kemunduran, serta perubahan yang terjadi selama perjalanan hidup manusia. Secara umum penurunan fungsi fisiologis sebanding dengan penambahan usia manusia.

Kajian tentang penuaan umumnya dikategorikan ke dalam 4 (empat) aspek antara lain aspek kronologis, aspek biologis, aspek psikologis, dan aspek sosial (Mildawani, 2015). Pada aspek kronologis, penuaan berhubungan dengan penambahan umur serta siklus hidup manusia sejak lahir. Aspek biologis penuaan berkaitan dengan perubahan fisik dan berkurangnya fungsi kerja organ yang mengakibatkan kerentanan terhadap berbagai penyakit pada manusia dengan usia lanjut. Aspek psikologi proses penuaan berkaitan dengan kemampuan sistem saraf dan kognitif yang berkurang pada usia lanjut serta perubahan pola perilaku akibat penuaan. Aspek sosial pada penuaan berkaitan dengan perubahan peran dan hubungan dengan lingkungan sosial yang dialami oleh manusia usia lanjut.

Dalam hal pengkategorian penuaan kronologis, *World Health Organization* (WHO) menggolongkan usia lanjut menjadi 4 (empat) antara lain usia pertengahan (*middle age*) antara usia 45 sampai 59, lanjut usia

(*elderly*) pada usia 60 sampai 74 tahun, lanjut usia tua (*old*) pada usia 75 sampai 90 tahun, dan usia sangat tua (*very old*) 90 tahun ke atas.

### **Teori Penuaan dari Pendekatan Biologi**

Berdasarkan aspek biologis terdapat beberapa teori penuaan antara lain teori genetik, teori *wear and tear*, teori akumulasi, dan teori radikal bebas. Berdasarkan teori genetik, proses penuaan telah terprogram ke dalam gen setiap individu, karena gen menentukan usia setiap sel dalam tubuh. Teori ini didasarkan pada hukum apoptosis yang ditemukan pada tahun 1842 oleh ilmuwan Jerman Carl Vogh. Hukum apoptosis menyatakan bahwa semua sel mengalami perubahan morfologi dan kemudian mati. Nukleus (inti) setiap sel dalam tubuh mengandung kode informasi yang memerintahkan perubahan morfologi tersebut. Proses ini dikenal sebagai kematian sel terprogram dan didasarkan pada keberadaan sistem yang disebut "*biological clock*" dalam gen setiap individu. Kematian sel yang ditentukan secara genetik adalah pemicu penuaan. Semakin banyak sel yang mati, semakin cepat terjadinya penuaan. Faktor lingkungan dan mutasi genetik dapat mempengaruhi gen penentu umur setiap sel sehingga mempercepat proses penuaan.

Teori biologi selanjutnya adalah teori *wear and tear* yang pertama kali dikemukakan pada tahun 1882 oleh Dr. August Weismann, ahli biologi Jerman. Beliau menjelaskan fungsi dan sifat sel, jaringan, dan organ dengan membandingkannya dengan mesin. Semakin sering suatu mesin digunakan maka kondisinya akan semakin buruk hingga rusak total dan tidak dapat diperbaiki. Hal yang sama berlaku untuk sel, jaringan, dan organ yang merupakan komponen penting dari organisme hidup. Penggunaan organ tubuh secara terus-menerus menyebabkan kerusakan baik oleh faktor internal (kelelahan) maupun faktor eksternal seperti kekurangan air dan makanan, virus, rokok, dan suhu yang tidak mendukung. Akumulasi faktor kerusakan dan kelelahan ini menghambat pembentukan dan perbaikan

jaringan dan organ tubuh yang rusak secara individual. Hal ini menyebabkan penurunan fungsi organ-organ tubuh dan hingga pada waktu tertentu menjadi tidak dapat berfungsi atau beregenerasi.

Teori akumulasi menjelaskan bahwa penuaan disebabkan oleh menurunnya fungsi organ akibat penumpukan unsur-unsur berbahaya di dalam tubuh. Beberapa unsur tersebut berasal dari luar dan masuk ke dalam tubuh dan ada juga sisa-sisa dari metabolisme sel. Teori akumulasi terbaru dikemukakan oleh ahli gerontologi asal Inggris, Dr. Aubrey de Grey, menjelaskan bahwa penuaan merupakan akibat akumulasi kerusakan pada tingkat molekuler, seluler, dan subseluler.

Teori radikal bebas menjelaskan mengenai atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada orbital terluarnya dan dapat berdiri sendiri. Radikal bebas sebagai zat beracun pada organisme hidup pertama kali dikemukakan pada tahun 1954 oleh ilmuwan Argentina Rebecca Gerschman. Ide tersebut kemudian diuraikan oleh ahli biogerontologi Amerika, Denham Harman, pada tahun 1956. Dalam teorinya, Denham Harman menjelaskan bahwa radikal bebas merupakan senyawa beracun yang mengandung elektron tidak berpasangan. Radikal bebas terjadi sebagai produk sampingan dari berbagai proses seluler atau metabolisme yang melibatkan oksigen. Misalnya, *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang diproduksi dari proses metabolisme. Karena elektron tidak berpasangan, radikal bebas secara kimia bereaksi dengan zat lain, terutama protein dan lemak tak jenuh, dan bergabung dengan elektron lainnya. Melalui reaksi oksidasi, radikal bebas yang terbentuk selama fosforilasi oksidatif dapat menyebabkan berbagai modifikasi makromolekul. Misalnya, membran sel mengandung sejumlah lemak, yang dapat bereaksi dengan radikal bebas dan menyebabkan perubahan pada membran sel. Perubahan struktur membran membuat membran sel lebih permeabel

terhadap zat tertentu, sehingga zat tersebut dapat melewati membran tanpa hambatan (Mildawani, 2015).

Struktur intraseluler seperti mitokondria dan lisosom juga dikelilingi oleh membran yang tersusun dari lemak sehingga mudah dihancurkan oleh radikal bebas. Radikal bebas juga dapat bereaksi dengan DNA dan menyebabkan mutasi pada kromosom sehingga merusak mesin genetik sel. Radikal bebas dapat mengganggu fungsi sel dengan merusak membran sel atau kromosom sel. Selain itu, teori radikal bebas menyatakan bahwa radikal bebas secara bertahap terakumulasi di dalam sel seiring berjalannya waktu dan saat konsentrasinya melebihi ambang batas, dapat berkontribusi terhadap perubahan terkait penuaan (Sanz & Stefanatos, 2010).

### **Teori Penuaan dari Pendekatan Psikososial**

Teori penuaan yang dicetuskan dari sudut pandang psikososial antara lain teori keterasingan, Teori aktivitas, *Continuity theory*, dan *Social exchange theory*. Teori Keterasingan (*Disengagement Theory*) merupakan teori yang dikemukakan oleh dua ilmuwan sosial, Elaine Cumming dan William Henry, sekitar tahun 1960. Mereka menerbitkan sebuah karya penting berjudul "Menjadi Tua" pada tahun 1961. Studi ini didasarkan pada penelitian para peneliti di University of Chicago, berdasarkan data yang dikumpulkan oleh University of Kansas sebagai bagian dari studi mengenai kehidupan lansia. Ratusan pria dan wanita lanjut usia berpartisipasi dalam penelitian ini. Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa, sebelum akhirnya meninggal, lansia cenderung menarik diri dari masyarakat, lingkungan sosial tempat mereka biasa berinteraksi, dan bahkan komunitas yang paling mereka cintai. Untuk menjelaskan lebih lanjut teori ini, Cumming dan Henry mengamati pola perilaku manusia sejak bayi. Sejak bayi hingga masa kanak-kanak, orang

cenderung mencari perhatian orang lain. Setelah melewati masa remaja dan beranjak dewasa, masyarakat mulai mencari kebebasan dan kemandirian.

Pada akhir masa dewasa, seseorang kembali pada keadaan tidak bebas dan mandiri (tergantung pada orang lain). Pertama, kita kehilangan kemandirian fisik. Kita kemudian kehilangan minat sosial dan menarik diri dari dunia di sekitar kita. Periode-periode kehidupan inilah yang menjadi dasar argumen Cummings dan Henry dalam teori ini. Ketika populasi menua dan menjadi jelas bahwa mereka tidak punya banyak waktu lagi untuk hidup, orang-orang lanjut usia perlahan-lahan menjadi kurang terhubung secara sosial hingga hanya tersisa koneksi sosial yang sangat penting yang harus dipertahankan sepanjang hidup. Hilangnya kemampuan menjadi anggota masyarakat merupakan inti dari teori ini. Melalui proses pelepasan, para lansia akhirnya siap menerima kematian. Teori ini mendapat banyak kritik dan penolakan karena menganggap bahwa partisipasi dalam kehidupan sosial berdampak buruk bagi lansia.

Teori aktivitas dikembangkan oleh ahli gerontologi J. Havighurst pada tahun 1961 dan pada awal diusulkannya sebagai reaksi terhadap teori keterasingan yang baru diterbitkan. Teori ini menyatakan bahwa orang lanjut usia akan lebih bahagia jika terus aktif dan bersosialisasi. Aktivitas bagi lansia, terutama aktivitas bermakna, dapat membantu menemukan pengganti peran yang hilang setelah pensiun dan mengatasi keterbatasan dalam interaksi sosial. Teori ini dinilai lebih positif dan diterima secara umum dibandingkan dengan teori keterasingan. Namun teori ini dianggap tidak lengkap karena mengabaikan faktor kesehatan dan ekonomi yang relevan. Faktanya, kedua faktor ini sangat penting dalam menentukan apakah lansia dapat berpartisipasi dalam aktivitas agar tetap aktif, seperti yang dikemukakan oleh teori ini. Selain itu, sebagian lansia tidak mau mencoba hal baru.

*Continuity theory* (teori Kontinuitas) menyatakan bahwa penuaan semakin cepat ketika kemampuan beradaptasi terhadap lingkungan rendah. Sebaliknya, proses penuaan terjadi secara alami (pada usia 60-an tahun) selama individu berinteraksi dengan baik dengan lingkungannya. *Social exchange theory* (Teori Pertukaran Sosial) menjelaskan bahwa hidup sejahtera di hari tua merupakan perjuangan individu. Interaksi sosial di kalangan lansia mempengaruhi proses penuaan. Semakin baik hubungan individu dengan orang lain, semakin lambat proses penuaannya.

Dibandingkan dengan jumlah penduduk dunia, Indonesia merupakan negara dengan jumlah penduduk terbesar ketiga setelah Tiongkok, India, dan Amerika Serikat. Indonesia juga merupakan negara dengan jumlah penduduk lanjut usia terbesar keempat. Saat ini jumlah penduduk lanjut usia di Indonesia berjumlah sekitar 24 juta jiwa. Jumlah ini diperkirakan meningkat menjadi 28,7 juta orang (11,34% dari populasi negara) pada tahun 2020.

Peningkatan jumlah penduduk lanjut usia mempunyai implikasi terhadap permasalahan pembangunan, politik, sosial, budaya, kesehatan dan ekonomi. Pemerintah harus menyediakan sumber daya, fasilitas dan kemudahan untuk meningkatkan kesejahteraan lansia. Akibatnya, keluarga akan mengalami hambatan dalam meningkatkan kesejahteraan ekonominya, dan masyarakat juga akan mengalami perubahan karena kelompok usia tersebut memerlukan layanan khusus seperti tenaga profesional dan tenaga kesehatan. Selain itu, penuaan penduduk menimbulkan krisis antargenerasi dalam aspek budaya dan sosial, yaitu antara generasi tua dan generasi muda. Konsentrasi penduduk lanjut usia yang tidak produktif akan menimbulkan ketegangan dalam kehidupan bermasyarakat. Pemikiran mereka didasarkan pada paradigma tradisional, dimana usia dianggap sebagai penghambat kemajuan. Alternatifnya, generasi tua mungkin tidak lagi menghormati atau menerima peran yang pernah dimainkan oleh generasi muda. Dari sudut

pandang kesehatan dan ekonomi, penuaan populasi dapat berdampak pada kesehatan masyarakat, karena lansia lebih rentan terhadap berbagai penyakit. Permasalahan kesehatan ini berdampak baik pada permasalahan keuangan lansia maupun permasalahan keuangan rumah tangga. Anggota keluarga yang lebih muda harus mendukung anggota keluarga yang lebih tua.

Dampak kumulatif dari semua permasalahan tersebut, jika tidak ditangani dengan baik, akan mengakibatkan menurunnya taraf kesejahteraan masyarakat. Namun, jika permasalahan ini dapat dikelola dengan baik dan program penguatan penduduk lanjut usia sejalan dengan program pembangunan, maka peningkatan jumlah penduduk lanjut usia merupakan suatu peluang dan, dari sudut pandang pembangunan, merupakan bagian dari bonus demografi bagian. Lansia dapat berperan dalam pembangunan sesuai dengan kemampuannya, antara lain sebagai penasehat dan pemberi kearifan, memastikan pembangunan sejalan dengan nilai-nilai komunitasnya. Oleh karena itu, langkah-langkah yang lebih serius perlu diambil untuk memastikan keberhasilan program bagi lansia yang sehat, aktif dan produktif di negara ini. Salah satu langkah yang paling penting dan mendesak saat ini adalah pembukaan pusat pembelajaran dan penelitian akademis mengenai lansia (Mildawani, 2015).

## **1.2 Dampak Penuaan terhadap Fisiologis**

Penuaan ditandai dengan berkurangnya kemampuan fisiologis secara progresif, yang dapat menjadi sumber penyebab gangguan fungsi serta meningkatkan risiko kematian. Degradasi fungsi ini menjadi faktor risiko utama penyebab kanker, diabetes, kelainan kardiovaskuler, dan penyakit neurodegeneratif pada manusia (López-Otín et al., 2013). Dalam buku ini dibahas secara khusus terhadap proses penuaan pada kulit. Kulit merupakan

organ terluar dari tubuh manusia yang fungsinya melindungi organ-organ lain di bawahnya. Akibat paparan langsung lingkungan eksternal, kulit memiliki risiko penuaan tertinggi dibandingkan organ tubuh manusia lainnya.

Penuaan menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada kulit. Penuaan disebabkan oleh efek kumulatif dari penuaan intrinsik dan ekstrinsik (Choi, 2019). Hal ini menyebabkan perubahan pada seluruh lapisan kulit dan pelengkapannya, yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perubahan pada epidermis, dermis, hipodermis, dan adneksa kulit akibat penuaan (*Sutanto et al., 2023*)

<b>Struktur</b>	<b>Penuaan Intrinsik</b>	<b>Penuaan Ekstrinsik</b>
Epidermis	Epidermis menipis Penurunan proliferasi sel di lapisan basal (keratinosit dan melanosit) Penurunan jumlah sel Langerhans Taut dermis-epidermis mendatar Gangguan struktur korneosit dan lipid interseluler Peningkatan TEWL Peningkatan pH kulit	Epidermis (stratum korneum) menebal Proliferasi keratinosit terganggu Distribusi melanosit yang tidak merata Penurunan jumlah sel Langerhans Taut dermis-epidermis mendatar Gangguan struktur korneosit dan lipid interseluler Peningkatan TEWL Peningkatan pH kulit Penurunan ekspresi kolagen tipe VII pada keratinosit
Dermis	Penurunan fibroblas dan sel mast Penurunan produksi kolagen dan elastin Degradasi kolagen dan elastin oleh MMPs Penurunan oligosakarida Penurunan vaskularisasi	Perubahan struktur fibroblas dan sel mast Penurunan produksi kolagen dan elastin Peningkatan aktivitas MMPs Penurunan oligosakarida Penurunan vaskularisasi
Hipodermis dan Adneksa	Penurunan dan perubahan volume lapisan lemak subkutan Penurunan jumlah kelenjar sebacea Penurunan produksi keringat Penurunan pertumbuhan kuku dan kemampuan regenerasi folikel rambut	Solar elastosis.

### **Perubahan pada Epidermis**

Pada kulit yang menua, perubahan histologis paling jelas terlihat pada lapisan basal. Proliferasi sel pada lapisan basal berkurang, epidermis menipis, dan area kontak antara dermis dan epidermis berkurang. Hal ini mengurangi luas permukaan pertukaran nutrisi ke epidermis dan mengurangi kapasitas proliferasi sel basal. Proses di mana sel-sel seperti keratinosit, fibroblas, dan melanosit kehilangan kemampuannya untuk berkembang biak disebut penuaan seluler. Pada fibroblas dermal dan keratinosit epidermal, ekspresi penanda penuaan  $\beta$ -galaktosidase meningkat tergantung pada usia (Zhang & Duan, 2018)

Berbeda dengan epidermis yang menipis akibat penuaan intrinsik, epidermis yang terkena sinar ultraviolet menebal (Z. Wang et al., 2020). Stratum korneum, lapisan terluar epidermis yang paling sering terkena radiasi UV, menebal karena kegagalan degradasi korneodesmosom. Selain itu, jumlah sel Langerhans berkurang secara signifikan dan distribusi melanosit pada lapisan basal tidak merata. Butiran keratohialin jauh lebih kecil dan tersebar lebih luas di dalam granulosit. Peningkatan ekspresi involucrin menunjukkan bahwa proses diferensiasi keratinosit epidermis terganggu oleh paparan sinar UV. Pada sel basal, ekspresi integrin  $\alpha$ 1 (penanda sel induk epidermis), yang berinteraksi dengan protein matriks ekstraseluler, berkurang secara signifikan. Epidermis kulit yang menua menunjukkan berbagai perubahan akibat gangguan sawar kulit, termasuk peningkatan pemberian obat transdermal dan kerentanan terhadap iritan, xerosis, dan gatal.

Seiring bertambahnya usia, frekuensi penyakit kulit akibat disfungsi epidermis juga meningkat. Ciri utamanya adalah terganggunya homeostatis permeabilitas, penurunan kadar air stratum korneum, dan peningkatan pH permukaan kulit. Perubahan terkait usia terjadi pada *transepidermal water loss* (TEWL), yang merupakan ukuran penghalang permeabilitas epidermal.

Selain penurunan fungsi penghalang, waktu pemulihan permeabilitas penghalang juga lebih lama dibandingkan kelompok usia lebih muda.

Berdasarkan model "bata dan semen", penghalang kulit terutama ditentukan oleh kualitas dan kuantitas protein antar sel dan lipid di stratum korneum. Penurunan faktor pertumbuhan epidermal, penurunan proliferasi keratinosit, dan peningkatan apoptosis keratinosit menyebabkan penurunan ketebalan epidermis. Selain itu, kandungan protein struktural yang berfungsi sebagai penghalang permeabilitas epidermal, seperti filaggrin, loricrin, dan protein pelapis keratin, berkurang secara signifikan pada kulit yang menua dibandingkan dengan kulit muda, sehingga terjadi kerusakan pada struktur "bata".

Selain gangguan pada struktur korneosit, juga terjadi gangguan pada struktur lipid antar sel. Pembentukan lipid antar sel membutuhkan rasio kolesterol, asam lemak bebas, dan ceramide yang seimbang. Defisiensi salah satu lipid dapat menyebabkan kerusakan pada penghalang epidermis. Stratum korneum pada kulit yang menua mengalami penurunan kadar lipid total lebih dari 30% dibandingkan dengan stratum korneum pada kulit muda. Hal ini disebabkan oleh penurunan sintesis lipid epidermis, khususnya sintesis kolesterol (Z. Wang et al., 2020)

Kadar air pada stratum korneum mencapai puncaknya pada usia 40 tahun dan menurun setelahnya. Mekanisme yang mendasari penurunan kadar air stratum korneum pada kulit yang menua antara lain penurunan kandungan lipid stratum korneum dan penurunan kadar filaggrin dan metabolitnya (seperti asam transurokanat dan asam pirolidon karboksilat). Mekanisme lainnya adalah penurunan kadar sebum dan gliserin pada kulit yang lebih tua (Z. Wang et al., 2020). pH permukaan kulit manusia bervariasi tergantung pada jenis kelamin dan wilayah tubuh, namun secara umum, pH permukaan kulit mulai meningkat sejak usia 55 tahun, dan meningkat

terutama setelah usia 70 tahun. Ada beberapa faktor yang dapat berkontribusi terhadap peningkatan pH permukaan. Hal ini termasuk penurunan jumlah sebum pada kulit yang menua, yang menyebabkan penurunan trigliserida di stratum korneum. Ketika trigliserida dipecah, terbentuk asam lemak bebas yang dapat mengasamkan stratum korneum. Pembentukan asam lemak bebas dari fosfolipid oleh fosfolipase 2 yang disekresikan (sPLA2) juga dapat menyebabkan pengasaman stratum korneum. *Sodium-hydrogen exchanger* (NHE1) juga berkontribusi terhadap peningkatan nilai pH permukaan kulit pada kulit yang menua. Ekspresi NHE1 jauh lebih rendah pada kulit tua dibandingkan kulit muda. Selain itu, ekspresi filaggrin lebih rendah pada epidermis kulit yang menua. Filaggrin terdegradasi menjadi asam trans-urokanat melalui jalur asam filaggrin-histidin urokanat (Z. Wang et al., 2020).

### **Perubahan pada Dermis**

Lapisan dermal kulit yang menua mengalami penurunan kadar kolagen, elastin, sel mast, dan fibroblas. Terjadi pula penurunan jumlah pembuluh darah dermal yang disebabkan oleh disfungsi endotel, penurunan kapasitas angiogenik, gangguan ekspresi molekul adhesi, dan gangguan fungsi vasodilator. Komponen matriks ekstraseluler seperti elastin, fibrillin, kolagen, dan oligosakarida tidak hanya berkurang, tetapi juga mengalami denaturasi, sehingga menyebabkan gangguan kapasitas retensi air pada kulit. Berbagai gejala klinisnya antara lain atrofi kulit dan hilangnya elastisitas kulit.

Produksi prokolagen tipe I pada kulit yang menua berkurang secara alami karena sinyal TGF- $\alpha$ /Smad dan penurunan regulasi faktor pertumbuhan jaringan ikat, yang dianggap mengatur ekspresi kolagen. Kolagen berkurang 75% pada usia 80 tahun. Pada area kulit yang terpapar sinar UV, ekspresi kolagen tipe VII pada keratinosit berkurang. Kolagen tipe VII mengikat fibril

pada sambungan dermal-epidermal. Penurunan produksinya berkontribusi pada pembentukan kerutan, karena melemahnya ikatan antara dermis dan epidermis. Pada kulit yang mengalami *photoaging*, kandungan kolagen tipe I juga menurun karena meningkatnya degradasi kolagen. Berbagai MMPs, protease serin, dan protease lainnya berkontribusi pada proses degradasi kolagen (Hachmo et al., 2021)

Ciri khas kulit yang menua akibat sinar matahari adalah akumulasi serat elastin abnormal di dermis (solar elastosis) (Zhang & Duan, 2018). Iradiasi UV meningkatkan ekspresi elastin 4 kali lipat dan menyebabkan lisis elastin. Hal ini ditandai dengan pembelahan serat elastin oleh protease, menghasilkan endapan serat elastin yang pendek dan tidak teratur. Berbagai enzim, seperti MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12, neutrofil serin protease cathepsin G dan leukosit elastase, berperan dalam degradasi elastin. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *photoaging* membuat bagian N-terminal dan pusat molekul tropoelastin rentan terhadap pembelahan enzimatik, sehingga mempercepat degradasi elastin yang berkaitan dengan usia.

Akibat penuaan intrinsik, serat kolagen dan elastin tetap utuh namun semakin terpisah, membentuk jaringan yang lebih besar dan tidak beraturan. Penuaan ekstrinsik mengakibatkan hilangnya kolagen I, III, dan VII. Serat kolagen, elastin, glikoprotein, dan glikosaminoglikan tidak lagi terjalin menjadi jaringan fungsional dan membentuk ikatan tidak beraturan. Gangguan ini diperburuk oleh aktivasi MMP dan elastase yang dihasilkan oleh neutrofil yang bermigrasi ke dermis akibat peradangan dan paparan sinar UV. Berbagai enzim terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler dermal, termasuk MMP-1, MMP-2, MMP-3, dan MMP-9. Kolagen hanya terdegradasi oleh MMP-1 dan kemudian terdegradasi seluruhnya oleh MMP-2, MMP-3 dan MMP-9. Selama proses penuaan, regulasi MMPs meningkat

dan inhibitor jaringan metalloproteinase penghambat jaringan (TIMP)-1 dan TIMP-3 yang merupakan inhibitor MMPs menurun (Rinnerthaler et al., 2015).

### **Perubahan pada Hipodermis dan Adneksa**

Selama proses penuaan, volume lapisan lemak subkutan menurun, yang dapat menyebabkan rusaknya fungsi termoregulasi. Saat usia muda, distribusi lemak merata, namun seiring bertambahnya usia, distribusi lemak menjadi kurang merata dan kulit menjadi kendur karena pengaruh gravitasi. Lemak subkutan berkurang, terutama di dahi, preorbital, bukal, temporal, perioral, tangan, dan kaki. Sebaliknya terjadi peningkatan jaringan adiposa pada daerah submental, nasolabial, dagu, tulang pipi, perut, punggung bawah, dan ekstremitas atas (Yusharyahya, 2021).

Ketika jumlah kelenjar sebacea berkurang, kulit menjadi kering dan pecah-pecah sehingga lebih rentan terhadap infeksi. Angka kejadian *heatstroke* meningkat pada lansia karena berkurangnya keringat. Pertumbuhan kuku meningkat hingga sekitar usia 25 tahun, setelah itu laju pertumbuhan mulai melambat. Seiring bertambahnya usia, akibat penurunan sterol lipofilik dan asam lemak bebas, kuku menjadi lebih rapuh dan terbentuk lekukan berbentuk mutiara (Tobin, 2017)

Ketika jumlah melanosit berkurang, warna rambut berubah menjadi abu-abu keputihan. Selain itu, kemampuan folikel rambut untuk beregenerasi berkurang sehingga menyebabkan rambut rontok dan kebotakan. Kepadatan rambut di dada, ketiak, dan alat kelamin semakin berkurang seiring bertambahnya usia. Pada pria, peningkatan pertumbuhan rambut di area alis, sekitar saluran telinga, dan lubang hidung adalah hal yang umum, karena pria mempertahankan kadar testosteron tinggi hingga usia 70 tahun. Pada wanita yang lebih tua, rambut vellus di daerah dagu dan kumis bisa berubah menjadi rambut terminal yang kasar. Hal ini diduga menutupi hilangnya testosteron akibat penurunan kadar estrogen setelah menopause.

### 1.3 Potensi Tanaman Obat Indonesia sebagai Anti Penuaan

Pemanfaatan tumbuhan dalam kehidupan sehari-hari untuk pengobatan dan pencegahan penyakit saat ini sedang banyak diteliti secara intensif. Bahan aktif yang terkandung berupa zat sekunder tumbuhan dapat dimanfaatkan untuk berbagai keperluan. Banyak tanaman yang dikatakan memiliki efek anti penuaan dan digunakan dalam pengobatan dan kosmetik.

Proses penuaan kulit dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain stres oksidatif yang diakibatkan meningkatnya produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang menurunkan produksi antioksidan (Yusharyahya, 2021). ROS atau radikal bebas memiliki molekul yang sangat reaktif dengan elektron tidak berpasangan sehingga menyebabkan kerusakan sel dan bila diproduksi secara berlebihan akan mempercepat penuaan kulit (Haerani et al., 2018). Salah satu cara mencegah penuaan kulit adalah dengan menggunakan antioksidan, molekul yang dapat menghambat reaksi oksidatif. Radikal bebas dan molekul reaktif yang berbahaya bagi kulit digabungkan dan dapat menghambat proses kerusakan sel (Lustianah et al., 2023). Antioksidan mencegah, memperlambat, dan memblokir reaksi oksidatif yang merusak sel serta melindungi protein dan asam amino kolagen kulit (Aizah, 2020).

Tumbuhan banyak mengandung senyawa bioaktif yang dapat berperan sebagai antioksidan. Vitamin antioksidan terdiri dari vitamin A, vitamin E, dan vitamin C. Saat ini, antioksidan yang berasal dari tumbuhan antara lain polifenol atau senyawa fenolik, flavonoid, dan lain-lain (Hadinata et al., 2022). Zat bioaktif ini dapat melindungi lapisan epidermis dan dermal kulit yang tersusun dari serat elastin dan kolagen yang berperan dalam regenerasi kulit serta menjaga kehalusan dan elastisitas kulit. Karena tumbuhan mengandung berbagai senyawa bioaktif antioksidan, maka diperlukan sediaan nabati yang dapat melawan proses penuaan. Potensi tanaman Indonesia sebagai anti penuaan dibahas lebih lanjut pada Bab 3 buku ini.

## **BAB II**

### **MEKANISME PENUAAN DAN PERAN ANTIOKSIDAN**

#### **2.1 Mekanisme Penuaan**

Pada tahun 2050, Indonesia diperkirakan memiliki 100 juta orang penduduk usia lanjut. Sedangkan pada tahun 2010, jumlah penduduk usia lanjut telah mencapai 10% yang artinya struktur penduduk di Indonesia tergolong tua. Indonesia menduduki urutan ke-3 setelah Cina dan India dalam jumlah populasi penduduk di atas 60 tahun terbanyak di Asia. seperti negara-negara lainnya di kawasan Asia Pasifik akan mengalami penuaan penduduk dengan cepat. Penuaan dihubungkan dengan perubahan progresif yang terakumulasi seiring bertambahnya usia. Perubahan ini dikaitkan dengan meningkatnya kerentanan tubuh terhadap penyakit dan jumlah kerusakan akibat reaksi radikal bebas yang terus-menerus terhadap sel dan jaringan. Kerusakan tersebut merupakan penyebab kondisi patologis seperti kanker, diabetes, kelainan kardiovaskuler, dan penyakit neurodegeneratif dan dapat menyebabkan kematian (Zalukhu et al., 2016).

Seiring bertambahnya usia, kulit manusia yang merupakan organ luar yang melindungi organ-organ dalam manusia, dan organ yang terpapar langsung dengan lingkungan eksternal, memiliki kemungkinan terbesar terjadinya proses penuaan dini. Penuaan kulit merupakan fenomena yang tidak dapat dihindari dari kehidupan manusia yang dimulai dari penurunan fungsi dan kapasitas kulit secara progresif seiring dengan bertambahnya usia yang pada titik tertentu mengakibatkan pada gangguan fungsi kulit dan kerentanan terhadap penyakit (Sutanto et al., 2023).

Proses penuaan kulit yang ditandai dengan penurunan fungsi integritas kulit, degradasi struktural dan perubahan struktur dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik merupakan pengaruh genetik, metabolisme sel, dan hormonal, sedangkan faktor ekstrinsik

disebabkan oleh pengaruh lingkungan seperti radiasi ultraviolet (UV) dari matahari, konsumsi alkohol, rokok, gizi buruk, makan berlebihan, dan pencemaran lingkungan (Yusharyahya, 2021). Bentuk penuaan akibat faktor intrinsik adalah kulit menjadi tipis, kering, munculnya kerutan halus, dan atrofi dermal secara bertahap. Bentuk penuaan akibat faktor ekstrinsik adalah terjadinya penuaan kulit dini, kerutan kasar, berkurangnya elastisitas dan kelenturan, serta tekstur kulit menjadi tidak rata (Zhang & Duan, 2018).

Teori penuaan kulit saat ini didasarkan pada faktor instrinsik, ekstrinsik, dan interaksi antara kedua faktor penyebab penuaan tersebut. Faktor-faktor yang sudah terbukti berperan dalam penuaan baik secara intrinsik, ekstrinsik dan juga kombinasinya dapat dirincikan antara lain radiasi UV, pemendekan telomer, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, kerusakan DNA dan DNA repair, *cellular senescence*, perubahan hormon, akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs), radiasi UV dan inframerah, serta peranan karsinogen lingkungan, perubahan mikrobiota, pengaruh vitamin D, peranan *aryl hydrocarbon receptor (AhR)*, dan *inflammaging* (Sutanto et al., 2023).

### **Radiasi UV**

Sinar UV terdiri dari tiga jenis yaitu UVA, UVB, dan UVC. Sinar UV yang mencapai permukaan bumi hanya UVA dan UVB sedangkan UVC terserap oleh lapisan ozon. Sebanyak 95% sinar UV yang mencapai permukaan bumi adalah UVA dan sisanya adalah UVB. Walaupun hanya 5% UVB yang sampai di permukaan bumi, UVB memiliki dampak biologis yang jauh lebih besar pada kulit daripada paparan UVA pada dosis iradiasi yang sama. Sinar UVA memiliki energi yang lebih lemah dibandingkan dengan UVB, namun dapat berpenetrasi lebih dalam mencapai dermis sehingga menyebabkan kerusakan kulit yang lebih dalam. UVB hanya berpenetrasi sampai lapisan epidermis dan

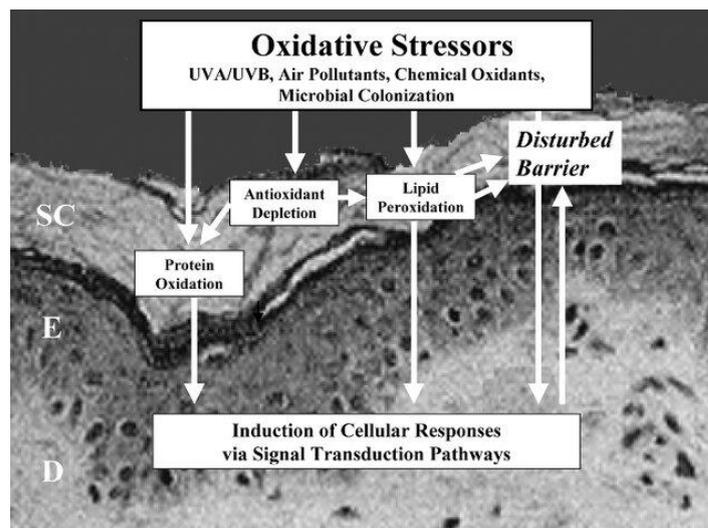
dapat menyebabkan terjadinya eritema akibat terbakar sinar matahari dan mutasi di keratinosit.

Sinar UVB diserap di epidermis oleh DNA, asam amino aromatik dari protein, nicotinamide adenine dinucleotide (NADH), dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), dan tidak menembus lebih dalam ke kulit (Kim et al., 2017). Sinar UVA menyebabkan kerusakan DNA melalui oksidasi guanin menjadi 8-hidroksiguanin yang menghasilkan 8-oksoguanin (8oG). Adanya DNA yang rusak menyebabkan pemberhentian produksi *ribonucleic acid* (RNA) dan mengaktifasi protein p53 yang menginduksi apoptosis keratinosit di epidermis. Paparan UV yang berkepanjangan dapat menekan proses apoptosis yang dimediasi p53 sehingga mengakibatkan akumulasi sel yang rusak dan inisiasi mutagenesis dan fotokarsinogenesis.

UVA dan UVB menginduksi terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sekitar 50% kerusakan kulit akibat sinar UV disebabkan oleh pembentukan ROS, sedangkan sebagian lainnya disebabkan oleh kerusakan seluler secara langsung. ROS merupakan spesies kimia reaktif dengan elektron tidak berpasangan di orbital terluarnya. Konfigurasi yang tidak stabil ini menghasilkan energi yang dilepas melalui reaksi dengan molekul di sekitarnya, seperti protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat. ROS dibentuk oleh sel-sel organisme aerobik dan dapat menginisiasi reaksi autokatalitik, dan molekul yang bereaksi dengan ROS akan diubah menjadi radikal bebas, sehingga memperluas rantai kerusakan. Sinar UV akan diabsorpsi oleh kromofor seluler yaitu DNA, asam nukleat, asam urokanat, asam amino aromatik triptofan, dan tirosin, serta molekul endogen penyerap UV seperti kuinon, flavin, dan porfirin. Adanya ROS menyebabkan kerusakan pada protein seluler, lipid, asam nukleat, membran sel, dan organel sel seperti mitokondria (Sutanto et al., 2023).

## **Stres Oksidatif**

Stres oksidatif terjadi ketika jumlah ROS melebihi kapasitas pertahanan antioksidan sel kulit. Ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan dapat disebabkan oleh peningkatan produksi ROS atau penurunan produksi antioksidan yang berkontribusi paling besar terhadap proses penuaan. Sumber pembentukan ROS termasuk rantai transpor elektron mitokondria, protein terlokalisasi peroksisom, retikulum endoplasma, dan enzim seperti siklooksigenase, lipoksigenase, xantin oksidase, dan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH). Dalam kondisi normal tanpa adanya ligan, aktivitas reseptor tirosin kinase (RTK) pada permukaan sel dihambat oleh protein reseptor tirosin fosfatase (RPTP), yang mendefosforilasi RTK. Namun, ketika terkena sinar UV, kromofor seluler menyerap energi dan tereksitasi, menghasilkan produk oksidasi dan ROS. ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan permanen pada komponen seluler dan menyebabkan kematian sel melalui jalur apoptosis intrinsik melalui mitokondria sehingga menyebabkan kerusakan DNA mitokondria, disfungsi, dan peningkatan apoptosis sel.



Gambar 1. Skema Stres Oksidatif pada Kulit oleh Beberapa Penyebab (E: Epidermis; D: dermis)

(Dreher & Maibach, 2001)

Apoptosis adalah kematian sel normal selama perkembangan dan penuaan sebagai mekanisme untuk mempertahankan populasi sel dalam jaringan tubuh dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh. Peningkatan apoptosis dikaitkan dengan pergantian sel dan pemendekan telomer (ujung DNA yang membatasi jumlah mitosis yang dapat dijalani sel). Ketidakseimbangan produksi ROS meningkatkan jumlah telomer yang hilang, yang merupakan faktor pendorong proses penuaan. Produksi ROS yang berlebihan juga disebabkan oleh akumulasi mutasi DNA mitokondria, gangguan fosforilasi oksidatif, dan ekspresi enzim antioksidan yang tidak seimbang. Produksi ROS yang berlebihan dapat meningkatkan kerusakan oksidatif di mitokondria dan kompartemen seluler lainnya. Dengan kata lain, ROS menyebabkan kerusakan jaringan dan penuaan, serta terlibat dalam berbagai penyakit terkait usia.

### **Pemendekan Telomer**

Telomer merupakan pengulangan *deoxyribo nucleic acid* (DNA) heksanukleotida yang terdiri dari asam amino TTAGGG yang terletak di ujung kromosom. Telomer berfungsi untuk melindungi informasi genetik dengan menjaga stabilitas kromosom dari degradasi, rekombinasi, dan fusi selama pembelahan seluler. Proliferasi sel diikuti dengan pemendekan kromosom progresif dari struktur telomer yang berbanding terbalik dengan usia fisiologis individu. Pemendekan telomer akan menyebabkan hilangnya fungsi fisiologis dan mencetuskan apoptosis, sehingga menjadi penanda biologis untuk penuaan sel. Telomerase merupakan sebuah enzim yang berfungsi menambah sekuens asam amino pada ujung kromosom dan memiliki peranan yang sangat penting pada manusia untuk menjaga penuaan kulit dan proses pembentukan sel kanker (Zhan & Hägg, 2021).

### **Disfungsi Mitokondria**

Mitokondria tidak hanya merupakan sumber utama ROS intraseluler, tetapi juga menjadi target utama stres oksidatif. Lokasi DNA mitokondria (mtDNA) dekat dengan pembentukan  $O_2$  menyebabkan mtDNA rentan terhadap kerusakan akibat ROS. Senyawa ROS dapat merusak DNA secara langsung dengan menyerang komponen basa purin (adenin, guanin), basa pirimidin (sitosin, timin), atau gula deoksiribosa. Kerusakan DNA berupa putusya rantai atau modifikasi kimiawi pada susunan basa atau gula deoksiribosa mengakibatkan siklus sel terhenti (Yusharyahya, 2021).

Mutasi mtDNA, termasuk delesi dan mutasi titik, terakumulasi di kulit selama penuaan dan setelah pajanan UV . Kerusakan mtDNA dapat meningkatkan produksi ROS mitokondria, sehingga dapat menyebabkan penuaan dini, termasuk pembentukan kerutan dan kerontokan rambut (Low et al., 2021). Selain itu terjadi juga apoptosis yang ditandai dengan berkurangnya sel keratinosit, sel Langerhans, sel mast, dan fibroblas.

### **Radiasi Inframerah**

Radiasi inframerah (IR) terdiri dari panjang gelombang dari 800 nm hingga 1 mm, diklasifikasikan menjadi 3, yaitu IR-A (700-1400 nm), IR-B (1400-3000 nm), dan IR-C (3000 nm-1 mm) (McDaniel et al., 2018). Karena setengah dari energi matahari yang mencapai permukaan bumi adalah IR, IR diperkirakan mempunyai efek biologis yang signifikan pada kulit manusia. Radiasi IR-B dan IR-C tidak menembus jauh ke dalam kulit, namun dapat menyebabkan peningkatan suhu kulit. Radiasi IR-A berenergi tinggi dan menembus lapisan dermis dan subkutan.

Jenis kulit juga mempengaruhi efek radiasi IR-A. Kulit hipopigmentasi sangat rentan terhadap IR-A, dengan penurunan sintesis kolagen dan peningkatan ekspresi MMP-1 dan MMP-3. Kulit berpigmen tinggi

merangsang produksi melanin, dengan dampak minimal pada kolagen dan MMP. Radiasi IR menginduksi angiogenesis dan infiltrasi sel inflamasi, menghancurkan matriks ekstraseluler dermal melalui induksi MMP, dan mengubah protein struktural dermis melalui penurunan sintesis kolagen, sehingga menyebabkan penuaan kulit dini. Pada kulit yang terpapar IR-A, regulasi ekspresi mRNA MMP-1 meningkat 3 hingga 4 kali lipat (McDaniel et al., 2018).

### **Paparan Bahan Kimia dan Polusi Udara**

Paparan bahan kimia dan polusi udara merupakan salah satu masalah kesehatan lingkungan terbesar dan juga dikaitkan dengan peningkatan risiko penuaan eksternal pada kulit, terutama dalam bentuk gangguan pigmentasi dan kerutan. Polutan udara yang terkait dengan penuaan kulit termasuk materi partikulat (PM) yang berhubungan dengan lalu lintas, jelaga (partikel knalpot diesel), gas seperti nitrogen dioksida (NO<sub>2</sub>), dan tembakau (Krutmann et al., 2021).

Penerapan campuran knalpot diesel berstandar internasional pada model kulit manusia ex-vivo dapat meningkatkan pigmentasi kulit dengan cara yang bergantung pada waktu dan dosis. Efek pigmentasi ini disebabkan oleh peningkatan sintesis melanin pada kulit akibat stres oksidatif, yang diikuti dengan kerusakan DNA oksidatif dan aktivasi jalur sinyal p53 pada kulit. Hidrokarbon aromatik polisiklik yang terdapat dalam polusi udara dan ekstrak tembakau bersifat lipofilik dan dapat melewati penghalang kulit dan merupakan efektor utama yang memicu jalur pensinyalan AhR. Aktivasi jalur pensinyalan AhR menyebabkan melanogenesis melalui peningkatan ekspresi MMP-1 pada keratinosit dan peningkatan aktivitas enzim tirosinase pada melanosit (Lee et al., 2021).

### **Peran AhR (Aryl hydrocarbon Receptor)**

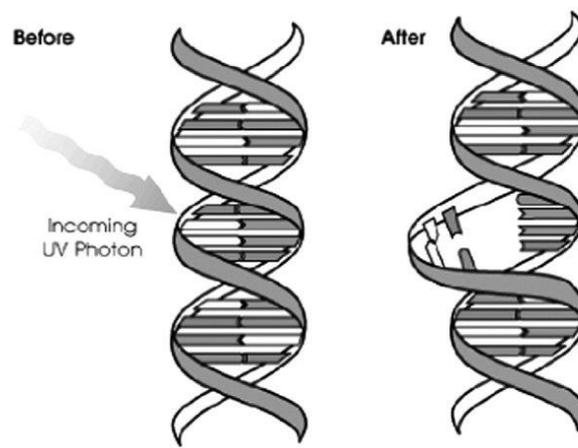
Paparan tembakau dan sinar UV dapat memicu jalur sinyal AhR, sebuah faktor transkripsi yang diekspresikan di semua sel kulit dan diaktifkan oleh berbagai pemicu stres lingkungan. AhR, atau reseptor dioksin, diketahui terlibat dalam pengembangan sel T regulator (Treg), mengatur diferensiasi sel B, dan bertindak sebagai antioksidan pada kulit dengan meningkatkan produksi melanin dan menurunkan. Dalam keadaan normal, AhR ada di sitoplasma dalam bentuk tidak aktif yang terikat pada beberapa kokaperon. Setelah berikatan dengan ligan, pendamping berdisosiasi dan menyebabkan translokasi AhR ke nukleus, di mana ia berikatan dengan faktor translokasi nuklir AhR (ARNT) dan memicu transkripsi gen AhR (C. Y. Wang et al., 2019).

Pada kulit yang sehat, jalur AhR berkontribusi terhadap diferensiasi keratinosit dan fungsi sawar kulit, meningkatkan pigmentasi kulit, dan memediasi stres oksidatif. AhR juga berperan dalam menjaga homeostasis mitokondria terhadap stres oksidatif dengan menurunkan ROS, menstabilkan potensi membran mitokondria, dan melindungi fibroblas paru dari kerusakan oksidatif akibat ekstrak tembakau. Jalur pensinyalan AhR memainkan peran penting dalam menjaga integritas kulit dan beradaptasi dengan situasi stres akut. Jalur pensinyalan AhR merupakan mekanisme penting biogenesis mitokondria dalam melanosit yang melindungi terhadap kerusakan oksidatif. Sebaliknya, aktivasi kronis dan gangguan sinyal AhR di kulit mempengaruhi metabolisme dan remodeling matriks ekstraseluler, berkontribusi terhadap penuaan dini dan perkembangan neoplasia. Peradangan, pigmentasi, perbaikan DNA tertunda, dan apoptosis.

### **Kerusakan DNA dan perbaikan DNA**

Kulit yang terkena sinar UV dapat menyebabkan kerusakan dan mutasi DNA, sehingga menyebabkan penuaan dini dan kanker (Yusharyahya, 2021).

Ketika DNA menyerap foton dari UVB, terjadi penataan ulang struktur nukleotida, sehingga menimbulkan cacat pada untai DNA. Akumulasi mutasi somatik dan kerusakan DNA mempercepat proses penuaan. Sel memiliki mesin perbaikan DNA yang menghilangkan segmen yang rusak selama fase G1 dan G2 terutama melalui jalur perbaikan eksisi nukleotida. Jika hal ini tidak terjadi, sel akan mengalami apoptosis, melindungi organisme dari kemungkinan kanker.



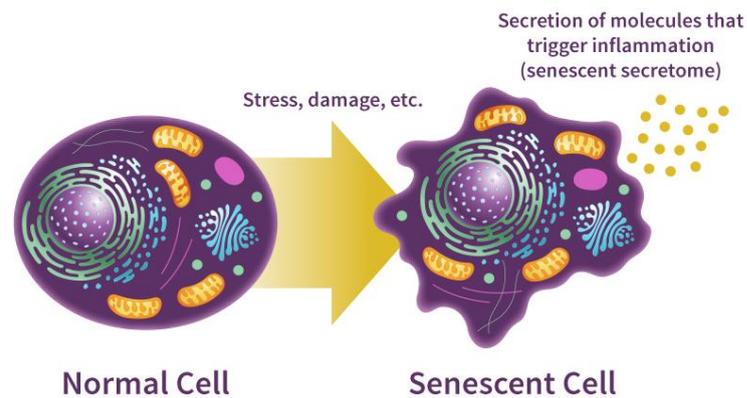
Gambar 2. Kerusakan DNA akibat Paparan Sinar UV  
(Badawi, 2012)

Seiring bertambahnya usia, kemampuan kita untuk memperbaiki DNA menurun, dan kerusakan DNA menumpuk di dalam genom. Hal ini menyebabkan peradangan kulit kronis akibat ketidakstabilan kromosom, terhentinya pertumbuhan sel, apoptosis, dan stres oksidatif. Banyak penelitian telah memberikan bukti yang konsisten bahwa penggunaan tabir surya dapat mencegah kerusakan DNA secara *in vivo* dan melindungi kulit dari karsinoma sel skuamosa dan melanoma. Hasil ini membuktikan bahwa sinar UV mempunyai efek merusak pada untai DNA (Zhang & Duan, 2018).

### **Cellular Senescence**

*Cellular senescence* (penuaan seluler) ditandai dengan terhentinya siklus sel, *senescence-associated secretory phenotype* (SASP), metabolisme tidak

teratur, dan kerusakan makromolekul (Zhu et al., 2021). Meskipun penuaan dan penuaan sel saling berkaitan, terdapat perbedaan. Penuaan merupakan suatu proses degenerasi jaringan atau organ yang disebabkan oleh akumulasi kerusakan dalam kurun waktu tertentu. Penuaan sel dapat terjadi kapan saja dalam kondisi stres tertentu dan berperan dalam penyembuhan luka dan penekanan tumor.



Gambar 3. Sel yang Mengalami Penuaan (*Senescence*)

(National Institute on Aging, 2021)

Sel yang mengalami penuaan sel secara permanen menghentikan siklus sel, bahkan ketika ada rangsangan eksternal. Sel ditahan pada fase G1 dan tidak dapat memasuki fase S1. Hal lain yang terkait dengan penuaan sel adalah SASP. SASP dikenal sebagai kondisi di mana sel melepaskan zat tertentu seperti sitokin proinflamasi, kemokin, hormon pertumbuhan, faktor angiogenik, dan MMPs yang memediasi berbagai efek fisiologis atau patologis. SASP dapat menimbulkan berbagai efek biologis tergantung pada kondisi seperti zat yang dilepaskan, lokasi (tipe sel), dan durasinya (akut atau kronis) (Zhu et al., 2021).

Gangguan metabolisme selama penuaan sel berarti hilangnya kapasitas homeostatis molekuler dan protein. Beberapa proses, seperti respons kerusakan DNA yang diinduksi pemendekan telomer (DDR), penurunan

aktivitas siklus asam trikarboksilat, produksi ATP karena disfungsi mitokondria, perubahan SASP, dan perubahan epigenetik, terkait dengan sinyal metabolik dan remodeling metabolit modelling. Kerusakan pada biomakromolekul merupakan salah satu fenotip khas penuaan sel. Stimulasi radiasi pengion, kemoterapi, stres oksidatif, dan disfungsi telomer terkait usia dapat memediasi kerusakan ini, yang menyebabkan agregasi zat makromolekul yang tidak normal (Zhu et al., 2021).

### **Perubahan Hormonal**

Hormon faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF-I) merupakan jalur sinyal penting yang terkait dengan penuaan. Kadar IGF-I meningkat sejak lahir hingga remaja, namun kemudian menurun secara perlahan. Penurunan kadar IGF-I berhubungan dengan penurunan ketebalan epidermis dan kurangnya respon perlindungan terhadap radiasi UVB. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan ekspresi IGF-I penting untuk perkembangan kanker kulit non-melanoma yang berkaitan dengan usia.

Estrogen yang produksinya diatur oleh ekspresi gen aromatase (CYP19A1) dari ovarium dan jaringan perifer, ditransmisikan ke berbagai organ melalui reseptor estrogen, dan berperan dalam banyak proses biologis penting, termasuk pada kulit wanita pasca menopause pada fungsionalitas fisik. Penurunan 17-estradiol yang disertai dengan penurunan mekanisme homeostatis seluler dan kulit membuat proses penuaan semakin lanjut. Hilangnya fungsi kolagen, elastin, dan fibroblas, penurunan angiogenesis, dan peningkatan aktivitas MMPs menyebabkan degradasi intraseluler dan ekstraseluler, mengakibatkan kekeringan, kerutan, atrofi, gangguan penyembuhan luka, dan fungsi penghalang terhadap stres oksidatif dan penurunan pertahanan antioksidan (Lephart & Naftolin, 2021).

### **Perubahan mikrobioma**

Mikrobiota dan metabolitnya memainkan peran penting dalam berbagai fungsi biologis, termasuk pengembangan dan pemeliharaan sistem kekebalan tubuh serta pengendalian proses inflamasi. Empat mikrobiota utama terdapat di kulit: *Actinobacteria*, *Proteobacteria* dan *Bacteroidetes*, dan *Firmicutes*. Tiga genus yang paling umum adalah *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, dan *Staphylococcus* (Abadías-Granado et al., 2021)

Struktur dan fungsi kulit berubah seiring bertambahnya usia karena faktor internal dan eksternal. Dalam hal ini, mikrobioma berubah sepanjang hidup tidak hanya seiring bertambahnya usia, tetapi juga seiring dengan geografi, usia, pola makan, gaya hidup, polusi, dan lain-lain. Penuaan kulit ditandai dengan penurunan kadar sebum dan air serta tidak berfungsinya sistem imun sehingga menyebabkan perubahan fisiologi kulit yang signifikan dan menyebabkan perbedaan komposisi mikrobiota pada kulit muda dan tua. Selama masa remaja, kepadatan bakteri lipofilik meningkat sebanding dengan peningkatan kadar sebum, sedangkan pada kulit orang dewasa, kepadatan bakteri lipofilik menurun secara signifikan. Namun, jumlah total bakteri meningkat pada orang lanjut usia, dan lebih banyak spesies *Corynebacterium* yang terdeteksi pada kulit orang lanjut usia (Abadías-Granado et al., 2021). Penelitian Shibagaki dkk. (2017) mengungkapkan bahwa diversifikasi mikrobiota pada penuaan kulit berhubungan dengan penuaan kulit kronologis dan fisiologis. Namun, beberapa penulis percaya bahwa perubahan mikrobioma kulit adalah akibat dari penuaan dan bukan penyebab penuaan (Shibagaki et al., 2017)

Dalam proses *photoaging*, perubahan mikrobiota mempengaruhi proses penuaan dari anak-anak hingga remaja dengan menurunkan regulasi jalur sinyal MAPK, metabolisme glutathione, fotosintesis, dan biosintesis asam pantotenat dan CoA. Sebuah studi oleh Li dkk. (2020) menunjukkan bahwa

*Neisseria* dan *Candida* pada anak-anak (kelompok anak-anak dan lanjut usia) berkorelasi positif dengan bintik coklat dan area merah, sedangkan kadar *Streptococcus* yang lebih tinggi terbukti memiliki korelasi positif dengan munculnya bintik coklat, kerutan, tekstur, dan porfirin terbukti berhubungan dengan sekresi sebum). Parameter ini dievaluasi menggunakan alat VISIA *Complexion Analysis System*<sup>TM</sup> (Z. Li et al., 2020)

*Malassezia* adalah jamur paling umum pada kulit manusia, terutama pada orang paruh baya dan lanjut usia. Kadar *Malassezia* yang tinggi mungkin mengindikasikan bahwa kulit berada dalam kondisi penuaan. Dengan mengatur pembentukan asam linoleat terkonjugasi dan mengendalikan ekspresi protein antimikroba oleh *Staphylococcus*, *Cutibacterium* dapat memediasi respon imun yang diperlukan, menekan peradangan dan memperlambat proses penuaan. Pada orang paruh baya, tingginya jumlah bakteri asam laktat di wajah dapat memperlambat penuaan, karena menghasilkan berbagai zat antibakteri, memiliki efek anti inflamasi akibat sinar UV, meningkatkan sintesis kolagen, dan dapat menunda pembentukan kerutan. Oleh karena itu, *Staphylococcus*, *Cutibacterium*, dan *Lactobacillus* meningkatkan pembentukan penghalang dan kesehatan kulit, memberikan perlindungan yang lebih baik pada kulit selama *photoaging* (Z. Li et al., 2020)

### **Pengaruh Vitamin D**

Kulit memiliki kemampuan untuk memproduksi prohormon vitamin D dan mengubahnya menjadi metabolit aktif yang dapat memberikan efeknya melalui aktivasi *nuclear vitamin D receptor* (VDR) 27 . Vitamin D3 dan metabolit aktifnya memiliki berbagai efek anti penuaan dan perlindungan kulit, efek anti inflamasi, mengontrol proliferasi keratinosit dan diferensiasi sel, serta memperkuat penghalang epidermis yang diperlukan untuk menjaga

pembentukan homeostasis kulit. Selain itu, vitamin D3 dan metabolitnya menginduksi reaksi antioksidan, menekan kerusakan DNA, dan menginduksi mekanisme perbaikan DNA untuk mencegah penuaan dini dan karsinogenesis.

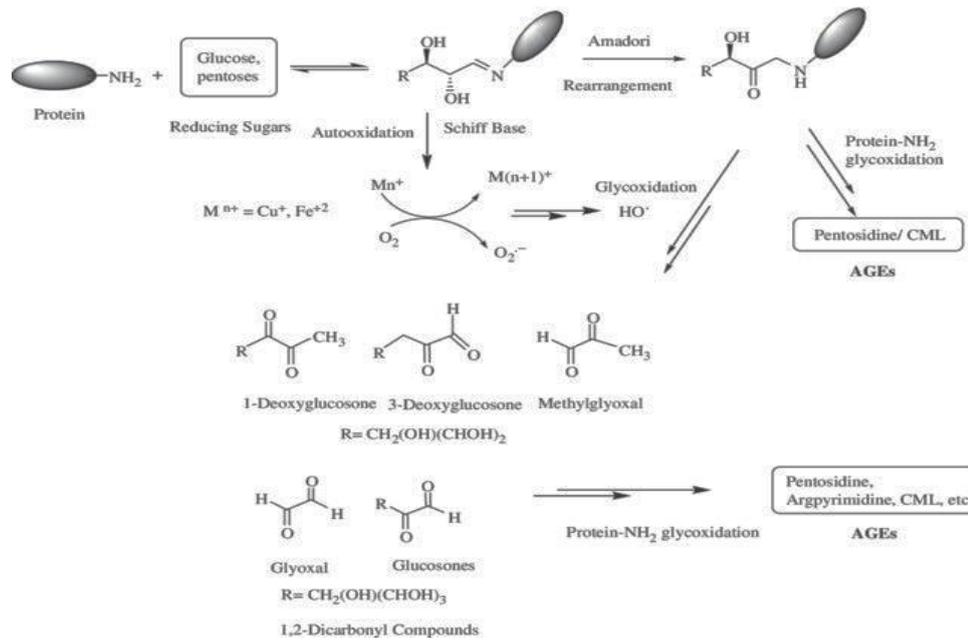
Bentuk aktif vitamin D3 mencakup 1,25(OH)2D3 dan *CYP11A1-initiated D3- hydroxyderivative* serta turunan L3. Mereka merupakan bahan yang menjanjikan untuk mencegah atau mengobati penuaan kulit dini dan juga memberikan perlindungan terhadap kerusakan kulit akibat sinar UV. Seiring bertambahnya usia, kemampuan kulit untuk memproduksi vitamin D3 menurun dan aktivitasnya menurun. Dekomposisi tipe meningkat. Konsentrasi prekursor vitamin D3 7-dehydrocholesterol (7-DHC) di kulit menurun sekitar 50% antara usia 20 dan 80 tahun (Bocheva et al., 2021).

Vitamin D3 yang teraktivasi mengurangi proliferasi dan sitotoksitas limfosit T serta menghambat diferensiasi limfosit B dan pematangan sel dendritik. Oleh karena itu, vitamin D3 dan turunannya memiliki sifat antiinflamasi yang kuat, termasuk menghambat produksi tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), interleukin (IL)-1, dan IL ini memiliki efek inflamasi (Zhan & Hägg, 2021). IL-9 dan IL-17 telah menunjukkan pentingnya dalam mengatur peradangan kulit. Pemberian vitamin D3 dosis tinggi secara oral segera setelah paparan UVB dapat dengan cepat memperbaiki kerusakan kulit dengan mengurangi peradangan dan menginduksi mekanisme perbaikan penghalang epidermal. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa vitamin D3 dan turunan hidroksi L3 aktif dapat menginduksi respons antioksidan dan mengurangi produksi ROS yang dimediasi UVB pada keratinosit. Turunan hidroksi L3 merangsang ekspresi gen respon antioksidan faktor nuklir terkait eritroid 2 faktor 2 (Nrf2), heme oksigenase 1 (HO-1), katalase dan transkripsi mangan superoksida dismutase (MnSOD) pada tingkat protein. Faktor Nrf2 berperan penting dalam

mendeteksi kelebihan ROS dan spesies nitrogen reaktif (RNS), yang menginduksi mekanisme untuk melawan kerusakan oksidatif dan pigmentasi kulit akibat sinar UVA (Bocheva et al., 2021).

### **Akumulasi AGEs**

*Advanced Glycation End-products* (AGEs), atau biasa disebut dengan glikotoksin, merupakan kelompok senyawa sangat teroksidasi (*highly oxidant compounds*) yang terkait dengan penyakit diabetes dan sejumlah penyakit kronis lain. Pembentukan AGEs terjadi melalui proses non-enzimatik yang disebut glikasi. Dalam proses ini, protein, lipid, atau asam nukleat berikatan secara kovalen dengan molekul gula, seperti glukosa atau fruktosa, sehingga menghambat fungsi normal molekul target. Empat protein dalam matriks kulit dan sitoskeleton sangat rentan terhadap glikasi, menyebabkan kekakuan jaringan dan hilangnya elastisitas. Di antara protein ekstraseluler, serat elastin terglykasi berkumpul dan berinteraksi dengan lisozim pada kulit elastis surya, tetapi tidak di area yang terlindung dari sinar matahari. Ini membuktikan bahwa glikasi terlibat dalam penuaan ekstrinsik. Namun, kolagen terglykasi menjadi resisten terhadap dekomposisi oleh MMPs, sehingga terakumulasi seiring bertambahnya usia. Hal ini meningkatkan pemecahan kolagen fungsional dan mengurangi produksi kolagen secara keseluruhan.



Gambar 4. Mekanisme Pembentukan AGEs

(Abbas et al., 2016)

Selain itu, penelitian terbaru menemukan bahwa kulit menua yang terpapar sinar matahari memiliki tingkat glyoxalase-2 yang lebih rendah dibandingkan kulit yang lebih muda. Glyoxalase-2 berperan dalam detoksifikasi prekursor AGE, sehingga mengakibatkan akumulasi protein terglykasi dalam jumlah besar pada konsentrasi rendah. AGE juga diketahui berfungsi dengan mengikat reseptor permukaan sel dan mengaktifkan jalur transduksi sinyal seperti MAPK,  $\text{NF-}\kappa\beta$ , kinase yang diatur sinyal ekstraseluler, dan fosfatidilinositol 3-kinase (Zhang & Duan, 2018).

### **Inflammaging**

Peradangan minimal kronis juga dikenal sebagai ciri penting dari proses penuaan dan disebut sebagai *inflammaging*. Proses ini terlibat dalam munculnya dan perkembangan penyakit yang berkaitan dengan usia seperti diabetes, penyakit Alzheimer, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, dan penuaan kulit (Zhu et al., 2021). Radiasi UV menginduksi stres oksidatif pada

sel epidermis, menyebabkan kerusakan sel melalui lipid teroksidasi. Keduanya dikenali oleh sistem komplemen dan menyebabkan peradangan dan infiltrasi serta aktivasi makrofag untuk menghilangkan sel-sel yang rusak dan lipid yang teroksidasi. Makrofag yang teraktivasi melepaskan MMPs untuk mendegradasi matriks ekstraseluler (Zhang & Duan, 2018).

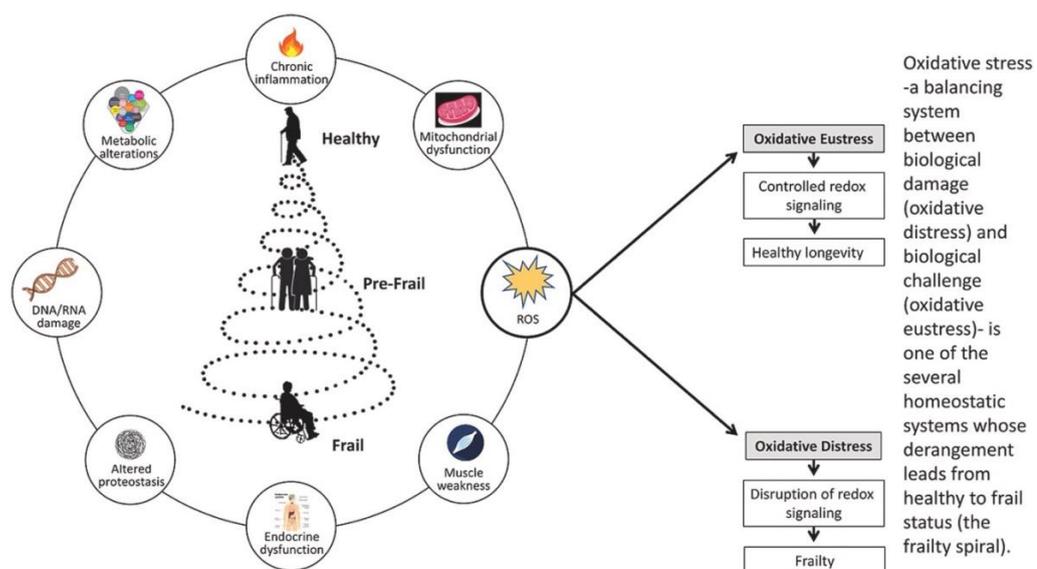
Paparan berulang terhadap sinar UV mengaktifkan sistem komplemen secara berlebihan. Hal ini merusak sambungan dermal-epidermal dan meninggalkan makrofag yang mengandung lipid teroksidasi. Makrofag yang mengandung lipid teroksidasi melepaskan sitokin pro-inflamasi dan ROS. Sitokin pro-inflamasi menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan jangka panjang pada dermis, sedangkan ROS menyebabkan kerusakan stres oksidatif pada matriks ekstraseluler dermis.

## **2.2 Peran Antioksidan**

Antioksidan dapat didefinisikan sebagai molekul yang dapat menstabilkan atau menonaktifkan radikal bebas sebelum menyerang sel. Antioksidan dapat menghambat atau memperlambat oksidasi substrat. Antioksidan endogen termasuk antioksidan endogen non-enzimatik (misalnya asam urat, glutathione, bilirubin, tiol, albumin, dan faktor nutrisi termasuk vitamin dan fenol) dan antioksidan endogen enzimatik (misalnya superoksida, glutathione peroksidase, katalase). Pada manusia normal, antioksidan endogen menyeimbangkan produksi ROS. Sumber antioksidan sebagian besar berasal dari zat gizi terutama golongan fenolik (Rahman, 2007). Mekanisme kerja antioksidan adalah sebagai berikut. 1. Menetralkan radikal bebas. 2. Mengurangi konsentrasi peroksida dan meningkatkan oksidasi membran. 3. Meningkatkan zat besi untuk mengurangi pembentukan ROS. 4. Menetralkan ROS melalui metabolisme lipid, asam lemak bebas rantai pendek, dan ester kolesterol. Manusia memiliki sistem

antioksidan yang kompleks, baik enzimatik maupun non-enzimatik, yang bekerja secara sinergis untuk melindungi sel dan sistem organ dari kerusakan akibat radikal bebas. Antioksidan endogen berperan penting dalam menjaga fungsi seluler optimal dan kesehatan sistemik secara keseluruhan. Pada kondisi tertentu yang disebabkan oleh stres oksidatif, terjadi defisiensi antioksidan endogen dan antioksidan eksogen diperlukan untuk mempertahankan fungsi seluler yang optimal. Antioksidan enzimatik termasuk glutathione peroksidase, katalase, dan superoksida dismutase. Antioksidan non-enzimatik antara lain vitamin E, vitamin C, antioksidan tiol (glutathione, thioredoxin, asam lipoat), melatonin, karotenoid, dan flavonoid alami.

Ide dasar (*free radical theory of aging*) FRTA adalah bahwa radikal bebas dan spesies oksigen aktif lainnya dihasilkan secara ireversibel oleh metabolisme, biomolekul yang rusak dihasilkan oleh aksi beberapa faktor eksogen, dan kerusakan ini dikatakan akumulasi zat-zat ini. menjadi penyebab penuaan. dan penyakit yang berkaitan dengan usia. Jika FRTA diterapkan, antioksidan dapat memperlambat proses penuaan dan memperpanjang umur (Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014)



Gambar 5. *Free Radical Theory of Aging*  
(Polidori & Mecocci, 2022)

Penelitian pada hewan menunjukkan perubahan gaya hidup dan pola makan seperti : Hal-hal seperti pembatasan kalori dan olahraga akan membuat tubuh Anda lebih sehat dibandingkan manipulasi genetik (C. H. Wang et al., 2013). Suplemen vitamin antioksidan, terutama vitamin C dan E, dan beberapa bahan sintesis dapat memperpanjang umur model hewan. Vitamin C (asam askorbat) merupakan antioksidan hidrofilik yang penting dan penghambat peroksidasi lipid. Molekul ini dengan cepat mendegradasi radikal  $\beta$ -tokoferoksil dan LDL di dalam membran, meregenerasi  $\beta$ -tokoferol dan menghambat penyebaran radikal bebas. Vitamin E (alfa- tokoferol) adalah antioksidan hidrofobik utama dalam membran sel dan lipoprotein yang bersirkulasi. Fungsi antioksidannya yang kuat didukung oleh regenerasi yang didorong oleh vitamin C. Vitamin E mencegah aterosklerosis dengan menghambat perubahan oksidatif.

Koenzim Q (ubiquinol, CoQ) dan asam lipoat tereduksi, serta melatonin, merupakan antioksidan yang efektif. Resveratrol (RSV) dan kurkumin juga memiliki efek anti penuaan. Pola makan Mediterania merupakan jenis pola makan sehat yang terdiri dari buah-buahan, sayur mayur, biji-bijian, kacang panjang, kacang tanah, lemak sehat, dan anggur merah yang kaya akan antioksidan seperti RSV diketahui memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan oksidatif. Beberapa makanan kini diketahui memiliki efek anti penuaan karena sifat anti inflamasi dan antioksidan seperti coklat hitam; kacang hijau (karena memiliki konsentrasi tinggi protein tanpa lemak, penghambat protease, fibrin, genistein dan mineral); ikan; sayuran; kacang tanah; Bawang bombay (karena kandungan polisulfidanya, yang dikatabolisme menjadi hidrogen sulfida, yang memiliki sifat vasodilatasi); dan alpukat (sumber utama lemak tak jenuh tunggal, vitamin, dan antioksidan). Di beberapa belahan dunia, kejadian ini lebih tinggi pada kelompok usia delapan puluh tahun (orang berusia 80 hingga 89 tahun), seperti Okinawa

(Jepang), Sardinia (Italia), Loma Linda (California), Ikaria (Yunani), dan Nicoya (Kosta Rika). Gaya hidup penduduk ini terdiri dari aktivitas aktif sehari-hari, perilaku positif, dan pola makan kaya buah-buahan dan sayur-sayuran serta rendah konsumsi daging (Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014).

Akibat perubahan pola makan yang cenderung kekurangan zat gizi mikro akibat teknik pertanian, maka sangat penting untuk memperhatikan kekurangan mineral dan vitamin. Salah satu cara untuk mengatasi kekurangan ini adalah dengan menambahkan nutrisi tertentu atau memfortifikasi makanan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi antioksidan seperti vitamin E, vitamin C, beta-karoten, dan resveratrol (ditemukan dalam anggur merah) dapat mengurangi risiko aterosklerosis. Polifenol dan likopen juga dapat memperlambat perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular secara umum. Namun, masih sulit untuk menilai potensi langsung antioksidan (khususnya vitamin E) terhadap penyakit Alzheimer. Namun, orang yang banyak mengonsumsi buah-buahan, sayuran, dan suplemen vitamin memiliki risiko lebih rendah terkena penyakit Alzheimer. Antioksidan, khususnya, telah terbukti meningkatkan kesehatan dan memperpanjang umur (Fusco et al., 2007).

Karena terbatasnya literatur, pengetahuan tentang mekanisme oksidasi terbatas dan penanda biokimia yang akurat untuk menilai kandungan antioksidan juga terbatas. Namun, terapi antioksidan sejak dini dianggap bermanfaat dan lebih efektif. Kombinasi antioksidan dan durasi suplementasi nutrisi juga merupakan faktor yang menentukan aktivitas antioksidan. Overdosis antioksidan tertentu (misalnya suplemen seng > 50 mg/hari) sebenarnya dapat menurunkan respon imun, sehingga dosis terapeutik dianjurkan pada tingkat yang cukup. Penelitian saat ini tidak merekomendasikan suplementasi antioksidan untuk mengubah patofisiologi

atau kondisi klinis terkait usia. Diperlukan lebih banyak penelitian mengenai kemanjuran dan keamanan. Mekanisme yang mendasari proses penuaan, hubungan antara berbagai molekul antioksidan, hubungan antara faktor molekuler pro-oksidan dan antioksidan, patogenesis penyakit terkait oksidasi, penanda kadar oksidan dan antioksidan yang tepat, dll. Faktor-faktor tersebut masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mencapai hasil yang maksimal (Fusco et al., 2007).

### BAB III

## KAJIAN LITERATUR TENTANG TANAMAN INDONESIA DENGAN POTENSI ANTI PENUAAN

### 3.1 Tanaman Indonesia yang Berpotensi Anti Penuaan

Keanekaragaman hayati Indonesia yang melimpah memiliki potensi kebermanfaatan yang menarik untuk dieksplorasi. Adanya isu *back to nature* mendorong semakin banyaknya kajian mengenai pemanfaatan tanaman lokal sebagai bahan baku obat dan kosmetik. Salah satu yang menjadi topik hangat saat ini mengenai tanaman lokal adalah potensinya sebagai anti penuaan. Kajian penggunaan tanaman lokal menjadi bahan baku obat dan kosmetik tidak cukup hanya berdasarkan pengalaman, tetapi juga perlu dibuktikan secara ilmiah. Beberapa tanaman yang telah diteliti dan memiliki potensi sebagai anti penuaan antara lain Mahkota Dewa, Sirih Narwastu, Rambutan, Jagung, Ubi Jalar, Kelor, Raspberi, Anggur dan Lengkek.

Penuaan pada manusia ditandai dengan perubahan fisik seperti menurunnya elastisitas kulit, timbulnya keriput, berkurangnya kelembapan serta kehalusan kulit. Cara paling umum untuk mengatasi permasalahan kulit akibat penuaan yaitu dengan merawat kulit menggunakan bahan kosmetik yang memiliki anti penuaan. Produk kosmetik anti penuaan baik lokal atau impor sudah banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia dengan harapan dapat menjadikan kulit lebih kencang, halus serta menyamarkan kerutan. Sebagian besar kosmetik berbahan dasar kimia sintetik yang memiliki potensi yang lebih tinggi dalam menimbulkan reaksi gatal, kemerahan pada kulit serta pengaruh negatif terhadap kesehatan organ ekskresi manusia. Penggunaan tanaman sebagai bahan baku kosmetik anti penuaan di-klaim oleh para peneliti dapat menjadi alternatif anti penuaan yang lebih aman untuk kulit (Alifah & Susilawati, 2018). Hal tersebut menjadikan brand-

brand kosmetik saling berlomba untuk berinovasi menghasilkan produk kosmetik hijau atau *green product* yang lebih aman.

Zat alami yang diekstrak dari tanaman dapat bersifat fotoprotektif dibuktikan dengan pengujian tertentu. Zat tersebut bertindak sebagai sumber potensial anti penuaan jika dikaitkan dengan kenyataan bahwa kulit harus terhindar dari paparan sinar matahari yang dapat mempercepat timbulnya gejala penuaan seperti keriput, kulit kering dan kasar serta timbulnya noda-noda gelap pada kulit. Selain itu, melalui senyawa yang terkandung di dalam tanaman yang berupa senyawa bioaktif seperti senyawa fenolik dan senyawa yang bersifat antioksidan diyakini dapat membantu memperlambat efek penuaan dini (Prasiddha et al., 2016)

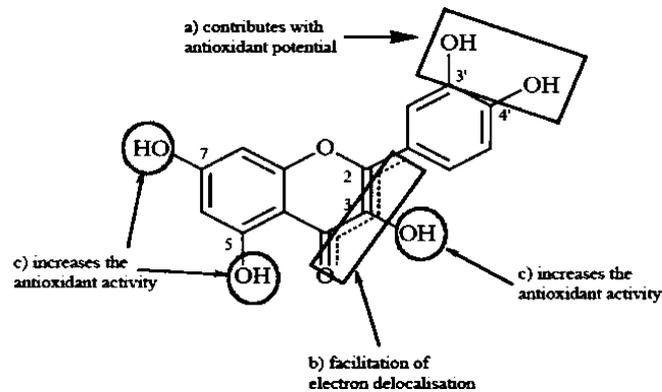
Antioksidan merupakan zat yang dapat bereaksi dengan radikal bebas dan berfungsi menetralkan radikal bebas. Reaksi oksidasi yang berlebihan di dalam tubuh dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas yang sangat aktif dan dapat merusak struktur serta fungsi sel. Antioksidan bisa mempertahankan dan memberi perlindungan dari pengaruh radikal bebas. Tubuh manusia memiliki sistem antioksidan untuk mengenal reaktivitas radikal bebas yang secara berkelanjutan dibentuk sendiri oleh tubuh. Tetapi dalam keadaan tertentu tubuh tidak dapat mengatasinya sendiri sehingga tubuh memerlukan zat-zat antioksidan dari luar tubuh untuk mencegah terjadinya reaksi reaktif radikal bebas tersebut (Sutarna et al., 2013). Antioksidan adalah suatu senyawa yang dapat menetralkan dan meredam radikal bebas dan menghambat terjadinya oksidasi pada sel sehingga mengurangi terjadinya kerusakan sel, seperti penuaan dini.

Antioksidan merupakan zat yang dapat menunda, menghambat atau mengurangi kerusakan oksidatif dalam sel sehingga berguna dalam mencegah berbagai penyakit serta digunakan dalam pengobatan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh antioksidan dibagi menjadi 2 (dua) kelas yaitu

antioksidan primer dan antioksidan sekunder. Antioksidan primer diketahui dapat menghambat langkah penyebaran dengan bereaksi bersama radikal lipid berupa peroxyyl atau alkoxyyl, sedangkan antioksidan sekunder merupakan senyawa yang dapat menghambat laju oksidasi.

Sumber antioksidan dari tumbuhan adalah metabolit sekunder. Metabolit sekunder merupakan senyawa yang dihasilkan tanaman yang tidak berperan langsung dalam pertumbuhan tanaman. Metabolit sekunder diproduksi dalam berbagai bentuk oleh tumbuhan. Metabolit sekunder dihasilkan oleh tumbuhan sebagai bentuk pertahanan diri terhadap gangguan organisme lain dan lingkungan. Metabolit sekunder mempunyai beberapa fungsi: 1) sebagai pertahanan terhadap jamur, virus, bakteri, tumbuhan pesaing, dan herbivora, dan 2) sebagai atraktan penyerbuk dan penyebar benih (rasa, bau, warna) dan 3) penyimpan cahaya dan nutrisi sebagai perlindungan dari radiasi UV (Divekar et al., 2022). Golongan metabolit sekunder yang dapat berperan sebagai antioksidan dengan meredam radikal bebas antara lain flavonoid dan terpenoid. Flavonoid dan terpenoid termasuk dalam kelompok antioksidan yang sangat kuat. Selain itu, kedua senyawa ini juga berasal dari turunan komponen antioksidan yang berbeda. Flavonoid berasal dari polifenol, sekelompok senyawa fenolik. Flavonoid mempunyai ciri khas cincin aromatik dengan satu atau dua gugus hidroksi (-OH) dan termasuk dalam golongan senyawa fenolik. Flavonoid disimpan dalam vakuola tumbuhan dan banyak ditemukan pada kacang-kacangan dan sayuran. Flavonoid diklasifikasikan menjadi subkelompok berdasarkan strukturnya: flavanon, flavon, flavonol, flavan-3-ols, antosianin, dan isoflavon. Flavonoid diduga memiliki berbagai efek aktif fisiologis, antara lain efek antivirus, antiinflamasi, kardioprotektif, antidiabetik, antikanker, dan anti penuaan. Flavonoid terdapat di seluruh bagian tumbuhan, termasuk daun, akar, kayu, kulit kayu, bunga, buah, dan biji.

Flavonoid mempunyai sifat antioksidan karena mengandung gugus hidroksil dan dapat berperan sebagai pemulung radikal bebas



Gambar 6. Aktivitas Antioksidan dan Hubungannya dengan Struktur Kimia Senyawa Flavonoid (Baker, 2022)

Senyawa antioksidan merupakan senyawa fenolik yang tersubstitusi gugus hidroksi pada posisi orto gugus -OH dan -OR (Sagala. Z. et al., 2019). Senyawa flavonoid seperti quercetin, morin, myricetin, kaempferol, asam tanat, dan asam ellagic merupakan antioksidan kuat yang dapat melindungi makanan dari kerusakan oksidatif. Quercetin merupakan bahan aktif yang termasuk dalam golongan flavonoid, dan flavonoid mempunyai banyak manfaat terutama sebagai antipiretik. Demam dapat diatasi dengan mengkonsumsi obat antipiretik yang banyak terdapat pada tanaman herbal. Flavonoid juga digunakan sebagai pemulung radikal bebas dan mempunyai efek antiinflamasi, antivirus, antitrombotik, dan hepatoprotektif.

Terpenoid merupakan senyawa yang berasal dari satuan isoprena atau senyawa terpen. Terpenoid adalah senyawa hidrokarbon yang diproduksi dalam jumlah besar oleh tumbuhan dan terutama ditemukan dalam cairan sel dan vakuola. Terpenoid ditemukan dalam minyak atsiri yang dihasilkan oleh tanaman. Senyawa ini disimpan dalam beberapa bentuk tanaman yang dimodifikasi, seperti trikoma dan duri, dan merupakan komponen utama minyak atsiri tanaman. Terpen dan senyawa terpenoid dimasukkan ke dalam

tanaman sebagai pertahanan terhadap serangan biotik, yaitu melalui produksi fitoaleksin dan fitoanticipin, yang merupakan atraktan predator herbivora, dan sebagai respons terhadap tekanan abiotik seperti: Memiliki fungsi pertahanan terhadap serangan biotik. Sebagai fotoprotektan melindungi tanaman dari efek negatif radiasi matahari dan paparan cahaya berlebihan. Bagi manusia, senyawa tersebut dapat digunakan sebagai bahan obat, nutraceutical, atau bahan kosmetik (C. Y. Wang et al., 2019).

Senyawa flavonoid dan terpenoid sebagai metabolit sekunder mempunyai beberapa keunggulan. Flavonoid dapat digunakan dalam industri makanan sebagai pewarna, penambah rasa, dan pelindung vitamin dan enzim (Kumar, 2018). Dalam industri kesehatan, fungsi flavonoid banyak dimanfaatkan untuk efek antikanker, antiinflamasi, dan neuroprotektif. Terpenoid berfungsi sebagai pewangi, pengusir serangga, bahan perawatan kulit, dan berbagai aplikasi medis, termasuk antiinflamasi, antibakteri, antijamur, dan nootropik. Bagi tanaman sendiri, terpenoid berperan sebagai agen antimikroba termasuk senyawa turunan terpenoid yaitu fitoaleksin, sebagai agen pertahanan tanaman. Selain itu, penelitian oleh Van Wyk dan Prinsloo (2018) mempelajari berbagai spesies tanaman Afrika Selatan yang mengandung flavonoid, terpenoid, dan asam berat yang menunjukkan potensi antiretroviral sebagai obat melawan *human immunodeficiency virus* (HIV) (van Wyk & Prinsloo, 2018).

Potensi anti penuaan tanaman lokal Indonesia telah dibuktikan melalui penelitian terhadap efek antioksidan, anti elastase, anti inflamasi, anti kolagenase, dan anti tirosinase. Pegagan (*Centella asiatica* L. Urb) merupakan salah satu tanaman obat Indonesia yang secara tradisional telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti penyakit kulit, sakit perut, batuk, usus merah, radang, dan antioksidan. Kandungan kimia yang penting dan khas pada pegagan adalah senyawa triterpen ester glikosida yaitu

asiaticoside dan madecoside, senyawa golongan triterpen dan senyawa golongan fenolik. Senyawa fenolik yang terdapat pada ramuan pegagan berperan sebagai antioksidan alami. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidatif dengan cara mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif. Ini membantu mengurangi kerusakan sel. Aktivitas antioksidan senyawa fenolik terutama disebabkan oleh reaksi redoks yang berperan penting dalam menyerap dan menetralkan radikal bebas, mereduksi oksigen singlet dan triplet, serta menguraikan peroksida.

Dilihat dari fungsi senyawa yang terdapat pada pegagan yaitu sebagai antioksidan, pegagan dapat digunakan sebagai zat anti penuaan. Hal ini dikarenakan antioksidan alami yang berasal dari tumbuhan dapat melindungi kulit dari sinar matahari akibat spesies oksigen reaktif (ROS) dan radikal bebas (Natanael et al., 2021). Paparan sinar UV pada kulit secara terus-menerus menyebabkan produksi radikal bebas, yang merusak membran sel biologis kulit. Stres oksidatif ini bermanifestasi sebagai pigmentasi yang tidak merata dan tidak merata, merusak kerangka kulit, dan menyebabkan kulit keriput dan kendur. Epidermis kulit memiliki pertahanan antioksidan alami yang efektif, termasuk berbagai enzim antioksidan seperti peroksidase, katalase, dan glutathione, namun lapisan pelindung yang diberikan oleh epidermis dapat dibatasi oleh tingginya produksi ROS yang bersifat gender. Oleh karena itu, antioksidan dengan aktivitas menangkal radikal bebas mungkin penting dalam perlindungan dan pengobatan penyakit terkait usia yang melibatkan radikal bebas. Polifenol adalah sekelompok besar senyawa yang disintesis oleh tanaman dan banyak terdapat pada buah-buahan, sayuran, teh, dan kakao. Produk herbal dikaitkan dengan manfaat kesehatan yang terbukti dari produk tersebut. Polifenol memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, anti-karsinogenik, dan biologis lainnya yang dapat melindungi terhadap stres oksidatif dan beberapa penyakit (Simo et al., 2014).

Krim yang mengandung ekstrak atau biasa disebut ekstrak tumbuhan mengandung banyak bahan bioaktif yang dinilai lebih efektif dan memiliki lebih sedikit efek samping terkait penuaan dibandingkan krim yang mengandung antioksidan tertentu. Ekstrak tumbuhan banyak digunakan dalam berbagai formulasi krim karena kekuatan antioksidannya yang sangat baik. Dari hasil survey : *Acacia nilotica*, *Benincasa hispida*, *Calendula*, *Camellia*, *Nelumbo nucifera*, *Caparis dekudua*, *Castanea sativa*, *Coffea arabica*, *Crocus sativus*, *Emblica officinalis* Galton, *Foeniculum vulgare*, *Hippophae rhamnoides*, *Moringa oleifera*, *Morus alba*, *Ocimum basilicum*, *Oryza sativa*, *Polygonum minus*, *Punica granatum*, *Siribum mariandom*, *Tagetes erecta* Linn, *Terminalia chebula*, *Trigonella foenum graecum*, dan *Vitis Vinifera* telah berhasil digunakan untuk mengembangkan formulasi krim yang stabil dengan aktivitas antioksidan yang baik (Jadoon et al., 2015).

Berdasarkan penelitian daun kelor (*Moringa oleifera* L.) digambarkan mengandung senyawa antioksidan dan anti-elastase yang memiliki sifat anti penuaan yang aman bagi kulit. Ekstrak metanol kelopak Rosella yang digunakan mempunyai potensi sifat antioksidan. Salah satu komponen penting pada bunga rosela adalah senyawa antosianin yang memiliki sifat antioksidan. Aktivitas antioksidan antosianin tergolong tinggi dibandingkan dengan  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), asam askorbat, dan  $\beta$ -karoten.

Tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) mempunyai potensi sebagai anti penuaan, karena ekstrak daun kelor mengandung senyawa flavonoid sebagai antioksidan yang menghambat enzim kolagenase dalam proses penuaan kulit. Kelor pada konsentrasi 1600  $\mu\text{g/ml}$  mampu menghambat hal tersebut sebesar 47%. Penelitian lain mengatakan hal serupa tentang tanaman ini. Hasil uji DPPH menunjukkan nilai IC50 sebesar  $109,67 + 0,83 \mu\text{g/ml}$  menunjukkan bahwa daun kelor mempunyai aktivitas antioksidan yang cukup. Sedangkan hasil uji anti-elastase menunjukkan nilai IC50 sebesar

159,67 + 7,95 µg/ml, menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor memiliki efek penghambatan yang lemah (Natanael et al., 2021)

Berdasarkan tinjauan pustaka yang dilakukan oleh Sinurat dan Diningrat (2023) sebanyak 24 tanaman potensi sebagai anti penuaan. Rosela (*Hibiscus sabdariffa L.*) mengandung senyawa antosianin yang memiliki sifat anti penuaan. Hasil uji DPPH ekstrak kelopak bunga mempunyai nilai IC50 sebesar 72,06%, dan hasil uji efek anti penuaan formulasi anti penuaan yang mengandung ekstrak kelopak bunga rosela menunjukkan mampu meningkatkan kelembapan kulit, melembutkan kulit, mengecilkan pori-pori, dan mengurangi usia dan flek, dapat mengecilkan kerutan dan mengurangi kerutan.

Bawang merah (*Allium cepa L.*) mengandung senyawa yang disebut quercetin yang mencegah penuaan. Krim ekstrak etanol 5% yang diekstraksi dari bawang merah memiliki efek anti penuaan. Hasil pengujian parameter kondisi kadar air untuk dehidrasi normal sebesar 21,33 menjadi 33,33, untuk pori-pori besar sebesar 40,66 menjadi kecil 28,33, dan untuk pengurangan kerut sebesar 31 menjadi 17.

Tanaman krokot (*Portulaca oleracea L.*) positif mengandung senyawa flavonoid, polifenol, dan saponin. Hasil uji aktivitas pengikatan radikal bebas dengan metode FRAP diperoleh nilai IC50 sebesar 132,877 µg/ml yang menunjukkan bahwa krokot ini mempunyai aktivitas antioksidan yang cukup.

Pala (*Myristica fragrans*) merupakan tanaman yang mengandung alkaloid, flavonoid, dan saponin. Karena adanya senyawa tersebut, pala dapat digunakan sebagai bahan formulasi anti penuaan, karena senyawa yang terdapat pada pala membantu mengurangi dan mencegah tanda-tanda penuaan.

Kopi (*Coffea arabica*) merupakan tanaman yang mengandung antioksidan. Berdasarkan uji kadar air, krim body scrub kopi arabika

konsentrasi 15% mampu meningkatkan kadar air sebesar 31,54%, dan uji kerut dengan krim body scrub konsentrasi 15% mampu mengurangi kerutan sebesar 41,66%. Selain itu, berdasarkan pengukuran ukuran pori: Krim body peeling dengan konsentrasi 15% mampu mengecilkan pori-pori hingga 24,15%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kopi arabika memiliki potensi besar sebagai agen anti penuaan.

Kedelai hitam (*Glycine max* L.) merupakan tanaman yang mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, triterpenoid, dan saponin. Berdasarkan uji DPPH, nilai IC50 ekstrak kedelai hitam sebesar 220,42 ppm berada pada kisaran 100-250 ppm artinya memiliki aktivitas antioksidan sedang.

Pagoda (*Clerodendrum panikulatum* L.) merupakan tanaman yang mengandung senyawa antioksidan. Berdasarkan uji anti penuaan dengan *skin analyzer*, ekstrak etanol daun Angeli konsentrasi 10% mampu meningkatkan kadar air, meningkatkan kehalusan kulit, mengecilkan pori-pori dan menghilangkan ketidaksempurnaan kulit, mampu mengurangi kerutan .

Nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) mengandung antioksidan. Berdasarkan uji anti penuaan dengan *skin analyzer*, formulasi mikroemulsi minyak nilam pada konsentrasi 5% mempunyai kemampuan menurunkan kadar air (*moisture*) hingga 12% dan kehalusan kulit (*smoothness*) hingga 26,09%. Mengembalikan ukuran pori menjadi 50,98%. Dalam 30 hari pemakaian, bintik-bintik penuaan berkurang 63,92% dan kerutan berkurang 66,28%.

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr) mengandung senyawa flavonoid. Hasil pengujian ekstrak Bawang Dayaku menunjukkan nilai IC50 sebesar 45,33 ppm. Artinya bawang dayak mengandung antioksidan yang sangat kuat sehingga berpotensi besar sebagai agen anti penuaan.

Teh hijau (*Camellia sinensis*) mengandung senyawa polifenol. Teh hijau kering mengandung 30-35% polifenol. Hasil ekstraksi daun teh hijau

dianalisis kandungan flavonoid, polifenol, saponin, dan alkaloid. Berdasarkan hasil uji antioksidan ekstrak teh hijau menggunakan metode FRAP diperoleh nilai IC50 sebesar 95,166 µg/ml yang berarti teh hijau mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat berdasarkan uji DPPH. Pengujian antioksidan terhadap ekstrak teh hijau menunjukkan nilai IC50 sebesar 0,28 µg/ml yang menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau kaya akan antioksidan sehingga memiliki potensi besar sebagai agen anti penuaan.

Kentang (*Solanum tuberosum*) mengandung antioksidan. Hasil berdasarkan uji skin analisa menunjukkan bahwa sediaan ekstrak etanol kentang pada konsentrasi 10% selama 4 minggu meningkatkan kadar air sebesar 45,2%, mengecilkan pori-pori sebesar 8%, dan mengurangi bintik-bintik penuaan pada wajah sebesar 57,37%. Memudarnya kerutan mencapai 41,8%.

Lidah buaya (*Aloe vera* Linn.) merupakan tanaman yang mengandung senyawa antioksidan. Siapkan gel lidah buaya dan uji dengan skin analisa untuk mengetahui bahan anti penuaan yang dikandungnya. Berdasarkan uji skin analisa, formulasi gel Aloe Vera 15% mampu meningkatkan kadar air kulit sebesar 10%, meningkatkan kehalusan kulit sebesar 29,49%, serta mengecilkan ukuran pori-pori dan bintik-bintik penuaan sebesar 46,88% serta kerutan kulit sebesar 58,06%. Berdasarkan hasil pengujian dapat disimpulkan bahwa lendir yang terkandung dalam daun lidah buaya mempunyai kemampuan anti penuaan yang kuat serta dapat mengurangi dan mengatasi tanda-tanda penuaan kulit.

Jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C.) merupakan tanaman yang mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan fenol. Berdasarkan uji DPPH nilai IC50 ekstrak daun jeruk purut sebesar 25,907 ppm. Artinya ekstrak daun jeruk purut banyak mengandung senyawa antioksidan sehingga berpotensi digunakan sebagai sediaan anti penuaan.

Markisa kuning (*Passiflora edulis* L var. *Flavicarpa* Degener) merupakan tanaman yang mengandung vitamin A, vitamin C, karotenoid, dan antioksidan. Hasil berdasarkan uji analisa kulit menunjukkan bahwa ekstrak markisa Kuning 20% meningkatkan kadar air kulit sebesar 36%, mengecilkan pori-pori dari 36% menjadi 18,33%, dan memiliki efek anti penuaan. Kerutan meningkat dari 35,67% menjadi 17,67%. Berdasarkan hasil pengujian kandungan pada sediaan anti penuaan, ekstrak markisa mampu mengurangi dan mencegah tanda-tanda penuaan kulit.

Malaka (*Phyllanthus emblica*) merupakan tanaman yang mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan vitamin C. Berdasarkan hasil uji DPPH diperoleh nilai IC50 ekstrak buah Malaka sebesar 38,65 ppm yang artinya ekstrak buah malaka ini mengandung senyawa antioksidan yang kuat dan berpotensi digunakan sebagai suplemen anti penuaan.

Jagung (*Zea mays* L.) mengandung senyawa flavonoid dan fenolik. Hasil ekstraksi diubah menjadi bentuk sediaan lotion. Berdasarkan hasil uji DPPH, nilai IC50 suplemen rambut jagung sebesar 64,68 ppm yang berarti berpotensi digunakan sebagai suplemen anti penuaan karena mengandung senyawa antioksidan yang kuat.

Wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) mengandung senyawa flavonoid. Hasil ekstraksi Wungu diuji aktivitas penghambatan enzim MMP-1 untuk mengetahui aktivitas anti penuaannya. Berdasarkan uji aktivitas penghambatan enzim MMP-1, ekstrak air daun Wungu merupakan bahan aktif yang berpotensi sebagai anti penuaan karena memiliki nilai aktivitas penghambatan kolagenase yang baik dibandingkan dengan kontrol positif.

Rotan jalan (*Daemonorops didymophylla* Becc.) merupakan tanaman yang mengandung senyawa antioksidan. Berdasarkan uji aktivitas antioksidan DPPH diperoleh nilai IC50 ekstrak sebesar 15,73 ppm yang artinya ekstrak rotan jalan ini mempunyai kapasitas antioksidan yang sangat kuat karena nilai

IC50 nya kurang dari 50 ppm. Oleh karena itu, ekstrak jernan ini cocok digunakan sebagai bahan formulasi anti penuaan karena sifat antioksidannya yang kuat.

Merbau (*Intsia bijuga*) merupakan tanaman yang mengandung antioksidan. Berdasarkan hasil uji DPPH, nilai IC50 ekstrak Merbau sebesar 8,10 ppm, dan nilai IC50 kurang dari 50 ppm yang berarti ekstrak Merbau mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi. Berdasarkan hasil pengujian, ekstrak merbau ini memiliki aktivitas antioksidan yang sangat tinggi sehingga dapat digunakan sebagai bahan anti penuaan.

Pegagan (*Centella asiatica* L.) merupakan tanaman yang daunnya mengandung antioksidan tinggi. Berdasarkan hasil uji DPPH diperoleh nilai IC50 ekstrak pegagan sebesar 35,91 ppm. Artinya ekstrak daun pegagan ini memiliki kapasitas antioksidan yang sangat kuat karena memiliki nilai IC50 kurang dari 50 ppm. Karena efeknya, ekstrak ini cocok sebagai bahan formulasi anti penuaan. Daun pegagan (*Centella asiatica* L.) mengandung senyawa antioksidan yang tinggi. Kemudian hasil ekstraksi daun pegagan diuji dengan uji DPPH dan nilai IC50 ekstrak pegagan sebesar 35,91 ppm yang berarti memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi.

Raspberry (*Rubus idaeus*) merupakan tanaman yang mengandung antioksidan. Berdasarkan hasil pengujian terhadap 50 wanita Thailand dengan usia rata-rata 47 tahun, diketahui kombinasi ekstrak kultur sel daun raspberry serta vitamin C dan vitamin E memiliki kemampuan dalam mengurangi tanda-tanda penuaan, antara lain: Mencerahkan kulit, meningkatkan elastisitas dan kelenturan kulit, serta menghaluskan kulit. Oleh karena itu, tanaman raspberry ini dapat menjadi agen anti penuaan yang sangat baik.

Anggur (*Vitis vinifera* L.) mengandung sifat anti penuaan berupa senyawa fenolik dan katekin. Dari hasil uji penghambatan aktivitas enzim

tirosinase diperoleh nilai penghambatan sebesar 41,47% hingga 53,83%. Hasil uji penghambatan enzim elastase menunjukkan tingkat penghambatan sebesar 67,98% hingga 98,02%, sehingga ekstrak batang anggur dapat mengatasi penyakit keriput dan pigmentasi kulit, sehingga dapat digunakan sebagai bahan sediaan anti penuaan. Kulit buah nanas (*Ananas comosus* L.) mengandung antioksidan. Berdasarkan hasil uji DPPH, ekstrak kulit nanas pada konsentrasi 100 µg/mL diketahui memiliki tingkat penghambatan DPPH sebesar 80%. Berdasarkan persentase penghambatan DPPH dapat disimpulkan bahwa kulit nanas mempunyai potensi besar untuk digunakan sebagai bahan formulasi anti penuaan (Sinurat & Diningrat, 2023).

### **3.2 Penuaan dan Kaitannya dengan Inflamasi**

Penuaan adalah proses kompleks yang melibatkan kombinasi faktor lingkungan, genetik, dan epigenetik. Penyakit radang kronis adalah salah satu kondisi yang paling umum terjadi pada lansia. Peradangan kronis tingkat rendah tanpa infeksi disebut *Inflammaging*. Peradangan merupakan dasar dari berbagai penyakit kronis yang berkaitan dengan usia dan mempercepat laju penuaan itu sendiri. Penyakit terkait usia dapat dipahami sebagai percepatan peradangan atau gejala proses penuaan. Dalam keadaan normal, peradangan penting dalam membantu organisme melawan mikroorganisme yang menyerang dan berperan penting dalam perbaikan dan pemeliharaan organ. Peradangan adalah respons perlindungan lokal yang disebabkan oleh kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia berbahaya, atau agen mikroba. Fungsi peradangan adalah menghancurkan, mengurangi, atau melokalisasi baik zat perusak maupun jaringan yang rusak (Agustina et al., 2015). Tanda-tanda peradangan antara lain pembengkakan/edema, kemerahan, panas, nyeri, dan perubahan fungsi.

Obat antiinflamasi yang umum digunakan dibagi menjadi dua kategori, yaitu obat antiinflamasi steroid dan obat antiinflamasi nonsteroid. Namun, kedua golongan obat tersebut memiliki banyak efek samping. Obat anti inflamasi steroid dapat menyebabkan tukak lambung, penurunan imunitas terhadap infeksi, osteoporosis, hilangnya otot dan jaringan lemak, peningkatan tekanan intraokular, dan efek diabetes, sedangkan obat anti inflamasi nonsteroid dapat menyebabkan tukak lambung dan penurunan imunitas terhadap penyakit infeksi. Dapat menyebabkan perdarahan, gangguan ginjal, dan anemia. Atas dasar tersebut telah banyak dikembangkan obat anti inflamasi yang berasal dari bahan alami terutama tumbuhan. Bagian tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat antara lain buah, daun, kulit batang, rimpang, dan bunga. Beberapa tumbuhan yang diterima secara umum atau bermanfaat secara empiris dalam mengobati peradangan antara lain kulit kijang (*Irvingia malayana* Oliv. Ex. A. Benn), kulit pohon jambu mete (*Anacardium occidentale* L.), dan buah kaktus (*Opuntia elatari* Mill.) . Selain itu, kami juga menambahkan tanaman dengan khasiat anti inflamasi yang terbukti secara ilmiah, yaitu *Phaleria Macrocarpa* (Shecffi) Boerl., rimpang lengkuas (*Kaempferia galanga* L.), dan daun ubi jalar ungu (*Ipomoea butatas* (L.) Lamk). kelopak bunga rosella merah (*Hibiscus sabdariffa*), bunga dan daun asam jawa (*Tamarindus indica*).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa komponen kimia yang memiliki sifat antiinflamasi adalah flavonoid. Flavonoid mungkin memiliki efek anti-inflamasi karena menghambat siklooksigenase atau lipoksigenase dan menghambat akumulasi leukosit di sekitarnya. Salah satu hal yang mendorong berkembangnya penelitian antiinflamasi menggunakan tanaman adalah preferensi dan kepercayaan masyarakat terhadap pengobatan tradisional. Hal ini dikarenakan mereka percaya bahwa penggunaan obat tradisional lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih sedikit

dibandingkan dengan obat kimia (Sativa et al., 2014). Minimnya informasi mengenai pengobatan tradisional menyebabkan pemanfaatan tumbuhan sebagai anti inflamasi kurang optimal.

### **3.3 Potensi Tanaman Indonesia sebagai Penghambat Enzim Penyebab Penuaan (Elastase, Kolagenase, Tirosinase)**

Paparan sinar ultraviolet (UV) dapat menghasilkan radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (ROS) pada kulit, dan bila dikonsumsi berlebihan, sistem antioksidan alami tubuh tidak mampu mereduksinya sehingga akan terjadi stres oksidatif. ROS telah dikaitkan dengan peran dalam menyebabkan penuaan dini dengan mengganggu elastisitas kulit dan membuat kulit lebih rentan terhadap keriput, kendur, dan hiperpigmentasi. ROS dapat meningkatkan aktivitas enzim proteinase seperti matriks metaloproteinase (MMPs) dan serin protease. Enzim ini bertugas memecah kolagen dan elastin, komponen protein matriks ekstraseluler (ECM) yang berperan dalam menunjang struktur dan sifat fisik kulit. MMP adalah endopeptidase yang mengandung seng (Zn) dan termasuk kolagenase dan gelatinase. Kolagenase adalah metaloproteinase yang dapat memecah molekul lain di dalam sel. Misalnya, kolagenase-2 (MMP-8) tidak hanya dapat membelah kolagen tetapi juga aggrecan, elastin, fibronektin, gelatin, dan laminin. Sistem proteolitik lain yang terlibat dalam degradasi ECM adalah elastase, suatu protease serin yang terutama bertanggung jawab atas degradasi elastin. Elastase juga dapat mendegradasi kolagen, fibronektin, dan protein ECM lainnya (Kacem, 2013).

Proses penuaan dini pada kulit dapat diperlambat dengan menggunakan bahan kimia dan bahan alami yang dapat melawan ROS. Sebagai bahan penghambat penuaan dini, bahan tersebut tidak hanya berfungsi sebagai pelindung terhadap getaran, tetapi juga dapat menembus lapisan dermis serta meningkatkan aktivasi dan aktivitas enzim ECM

khususnya enzim kolagenase dan elastase. Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat peningkatan minat terhadap bahan aktif yang terbuat dari produk alami dengan toksisitas dan efek farmakologis rendah. Molekul yang berasal dari tumbuhan digunakan sebagai sumber zat pelindung terhadap stres oksidatif.

Dalam buku ini, penulis merangkum beberapa tumbuhan yang berperan sebagai penghambat enzim penyebab penuaan dini. Kandidat tumbuhan pertama sebagai penghambat enzim penuaan adalah mangiferin. Mangiferin secara reversibel menghambat aktivitas elastase dan kolagenase atau bisa juga dinyatakan sebagai penghambatan non-kompetitif. Mangiferin berinteraksi dengan enzim kolagenase bebas di tempat di luar tempat aktif dan juga dengan kompleks enzim-substrat. Mangiferin dan metabolitnya berupa o-quinone yang berperan sebagai chelating agent, berikatan dengan ion kalsium dan zinc, kofaktor enzim kolagenase, sehingga menghambat aktivitas katalitik enzim kolagenase. Sebuah studi oleh Ochocka dkk (2017) bahwa glikosida mangiferin terbukti mampu menembus lapisan kornea dan menghambat aktivitas enzim kolagenase dengan IC50 sebesar  $253,57 \pm 7,56$   $\mu\text{M}$ . Dengan menghambat aktivitas kolagenase, diharapkan serat kolagen pada lapisan dermal dapat menjalankan fungsinya secara maksimal dalam memberikan dukungan struktural dan kekuatan pada otot dan tulang. Ini juga memberikan elastisitas pada kulit dan berkontribusi pada perkembangan pertumbuhan sel baru untuk menggantikan sel-sel tua dan sel mati.

Ekstrak etil asetat dari Langsung (*L. domesticum*) telah terbukti memiliki efek penghambatan yang sangat baik pada elastase. Jika dibandingkan dengan kontrol positif vitamin C, hasilnya menunjukkan bahwa larutan sampel *L. domesticum* menghambat elastase secara signifikan. Karim dkk. memperoleh hasil serupa dalam studi penghambatan elastase mereka bahwa

vitamin C memiliki aktivitas penghambatan elastase yang lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak sampel (Karim et al., 2014). Senyawa terpenoid dan flavonoid yang terdapat dalam ekstrak tumbuhan terbukti menghambat aktivitas enzim elastase. Senyawa terpenoid dan flavonoid yang terdapat pada ekstrak kulit Langsat juga mempunyai efek sinergis dalam menghambat aktivitas kolagenase pada pembentukan kerutan kulit. Namun jika dibandingkan dengan vitamin C, ekstrak etil asetat buah Langsat kurang aktif dibandingkan kontrol positif vitamin C.

Paparan sinar UV yang berkepanjangan dan sering juga mengakibatkan peningkatan sintesis melanin di kulit sehingga menyebabkan hiperpigmentasi. Melanin merupakan pigmen yang melindungi kulit dari radiasi ultraviolet. Namun kelainan produksi melanin kulit dapat menyebabkan gangguan pigmentasi dan hiperpigmentasi kulit sehingga menimbulkan masalah estetika kulit. Hiperpigmentasi merupakan kelainan pigmentasi kulit yang disebabkan oleh percepatan proses produksi melanin sehingga mengakibatkan warna kulit menjadi gelap. Salah satu cara untuk mencegah atau menghambat pembentukan melanin adalah dengan menghambat aktivitas tyrosinase. Tyrosinase merupakan enzim yang berperan dalam proses pembentukan pigmen kulit atau produksi melanin. Dalam proses melanogenesis, tyrosinase mengkatalisis dua reaksi berbeda: proses hidrosil latirosin menjadi dihidroksifenilalanin (L-DOPA) dan oksidasi L-DOPA menjadi DOPA-kuinon. Tyrosinase pada jaringan kulit diaktivasi oleh radiasi UV matahari sehingga mempercepat proses produksi melanin. Reaksi pencoklatan yang disebabkan oleh tyrosinase dihambat (dihambat) oleh inhibitor reaksi enzim ionik atau molekuler yang disebut inhibitor tyrosinase. Inhibitor tyrosinase termasuk arbutin, asam kojat, merkuri, dan hidrokuinon. Uji aktivitas penghambatan tyrosinase dilakukan untuk mengetahui potensi kemampuan penghambatan tyrosinase dalam mekanisme melanogenesis

sampel ekstrak buah langsung (*L. domesticum*). Penghambatan tirosinase ditentukan dengan menggunakan jamur tirosinase sebagai enzim, L-dopa sebagai substrat, dan asam kojat sebagai kontrol positif (Lukitaningsih, 2014). Ekstrak buah langsung diketahui memiliki nilai IC50 yang rendah yaitu 124,17 µg/ml, hampir sama dengan nilai IC50 asam kojat kontrol positif yaitu 111,04 µg/ml aktif. Kehadiran senyawa fenolik dan flavonoid seperti flavonol, stilbenes, asam fenolik, dan kuarsetin telah dilaporkan berkontribusi terhadap penghambatan aktivitas tirosinase, sehingga mencegah depigmentasi kulit. Ekstrak etanol buah Langsung juga berpotensi untuk digunakan sebagai dekolorisasi karena menghambat dapat enzim tirosinase.

Tanaman lain yang diuji efek inhibisinya terhadap tirosinase antara lain kulit pohon nangka, buah malaka, dan belimbing. Komposisi kimia daun pepaya terdiri dari alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, protein, lemak, vitamin A, vitamin C, vitamin B, dan polifenol. Daun pepaya mengandung vitamin C dan flavonoid yang diduga memiliki efek penghambatan tirosinase. Vitamin C mengurangi pembentukan dopa menjadi o-dopaquinone dan menghambat pembentukan dopakrom dan melanin. Karena afinitasnya yang tinggi terhadap enzim, flavonoid dapat berperan sebagai substrat enzim alternatif dan mencegah pembentukan dopakrom (Sagala. Z. et al., 2019)

Jika diringkas secara komprehensif potensi tanaman sebagai anti penuaan dapat dilihat dari kemampuan antioksidasi, anti inflamasi, anti elastase, anti kolagenase, dan anti tirosinase. Kemampuan antioksidasi dilihat dari kemampuan ekstrak tanaman dalam menetralkan dan atau menangkap radikal bebas serta menghambat terjadinya oksidasi sel yang menyebabkan kerusakan sel yang memicu penuaan. Kemampuan anti inflamasi dilihat dari kemampuan ekstrak tanaman dalam menangkalkan peradangan yang melemahkan fungsi imun dan menghambat regenerasi sel sehingga memicu penuaan. Kemampuan anti elastase dan anti kolagenase dilihat dari

kemampuan ekstrak tanaman menghambat pembentukan radikal bebas di kulit dan *reactive oxygen species* (ROS) akibat paparan radiasi sinar ultraviolet (UV) yang memicu aktivitas metaloproteinase (MMPs) dan protease serin yang dapat mendegradasi elastin dan kolagen kulit. Aktivitas anti tirosinase ekstrak tanaman diuji melalui kemampuannya dalam menghambat tirosinase yang berperan dalam pembentukan melanin yang dapat mengakibatkan hiperpigmentasi kulit. Dalam tinjauan pustaka yang disusun oleh Lestari dkk. (2023) terangkum 30 tanaman Indonesia dengan potensi sebagai anti penuaan yang dikorelasikan dengan kemampuan antioksidasi, anti inflamasi, anti elastase, anti kolagenase, serta anti tirosinase (Tabel 2).

Tabel 2. Tanaman Indonesia dengan Potensi sebagai Anti Penuaan  
(U. Lestari et al., 2023)

<b>Nama Latin</b>	<b>Asli</b>	<b>Senyawa Fitokimia Bioaktif</b>	<b>Bioavailabilitas</b>
<i>Gnetum gnemon</i> L.	Nusa Tenggara, Malaysia, Maluku, Myanmar, Filipina, Sulawesi, Thailand, Tibet, Vietnam, Kamboja	Stilbenoid dimer [gnetin C, gnemonoside A, and gnemonoside D] and trans resveratrol	Berpotensi sebagai agen pemutih kulit karena mengandung trans-resveratrol dan turunannya dan menghambat aktivitas tirosinase pada proses melanogenesis
<i>Curcuma longa</i> L. and <i>Curcuma zedoaria</i> Roxb.	Malaysia, Laos, Myanmar (Burma), Thailand, Vietnam, Brunei Darussalam, Timur Timur, Indonesia, Filipina, dan Singapura	Terpenoid, flavonoid, dan glikosida	Berpotensi sebagai anti penuaan dengan menghambat aktivitas enzim elastase dan kolagenase
<i>Curcuma heyneana</i> Valetton & Zijp	Jawa, Nusa Tenggara	Kurkuminoid	Berpotensi memperlambat penuaan dan atau mencegah stress oksidatif yang menyebabkan perubahan struktur dan penurunan fungsi serta penyakit akibat penuaan, antioksidan (hasil tes dengan DPPH 62.5–500 µg/mL), aktivitas inhibisi kolagenase

Nama Latin	Asli	Senyawa Fitokimia Bioaktif	Bioavailabilitas
			31.25–250 µg/mL, dan aktivitas inhibisi tyrosinase
<i>Pterocarpus indicus</i> Willd. and <i>Pterocarpus santalinus</i> L.f.	Jawa, Nusa Tenggara, Malaysia, Maluku, Myanmar, Filipina, Sulawesi, Sumatera, Taiwan, Thailand, Vietnam (Pulau Andaman)	Flavonoid, isoflavonoid, terpenoid, asam fenolat, dan asam lemak	Potensial antioksidan, penangkap radikal bebas
<i>Kaempferia rotunda</i> L.	Bangladesh, India, Myanmar, Nepal, Taiwan, Thailand, Vietnam, West Himalaya (Jawa, Malaysia, Sri Lanka)	Flavonoid, polifenol, dan terpenoid	Potensi penangkap radikal bebas dengan nilai IC <sub>50</sub> dari 72,61 dan 45,75 ppm (antioksidan kuat), aktivitas anti elastase dengan persen inhibisi 40.82% dan 49.24%
<i>Lansium domesticum</i> Correa	Borneo, Jawa, Nusa Tenggara, Malaysia, Filipina, Sulawesi, Sumatera, Thailand (Laos, Maluku, Myanmar, Vietnam)	Terpenoid dan fenolik	Potensi menjadi agen pemutih kulit dan anti penuaan dari aktivitas inhibisi terhadap elastase dan kolagenase
<i>Ranunculus blumei</i> L.	Jawa, Nusa Tenggara	Flavonoid, polyphenol, dan terpenoid	Protector kulit dari sinar UVB yang dapat menyebabkan inflamasi, degradasi kolagen, inflammation, penuaan sel, kulit kering, produksi melanin
<i>Salacca zalacca</i> Gaertn.	Jawa, Sumatera (Borneo, Nusa Tenggara, Malaysia, Maluku, Sulawesi, Vietnam)	Asam klorogenat	Memiliki kemampuan antioksidan dan antiinflamasi untuk mencegah penuaan karena kemampuan asam klorogenat mengikat MMP1, NEP, dan PPO3
<i>Intsia bijuga</i> (Colebr.)	Bangladesh, India, Jawa, Malaysia, Maluku, Filipina, Sri Lanka, Sulawesi,	Robidanol dan robinetin	Berpotensi sebagai antioksidan, penangkap radikal bebas karena kemampuan inhibisi DPPH dan inhibisi tirosinase

<b>Nama Latin</b>	<b>Asli</b>	<b>Senyawa Fitokimia Bioaktif</b>	<b>Bioavailibilitas</b>
	Sumatera, Taiwan, Thailand, Vietnam		
<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	China, Korea, Laos, Taiwan, Thailand, Tibet, Vietnam (India, Myanmar, Jawa, Filipina)	Isoflavon (contoh: daidzein)	Potensi sebagai antioksidan dan anti penuaan dibuktikan dengan scavenging assay yang menunjukkan nilai IC <sub>50</sub> sebesar 286,24 ± 11,16 µg/mL dan aktivitas inhibisi enzim dengan IC <sub>50</sub> value of 152,56 ± 13,98 µg/mL
<i>Rhus javanica</i> L.	India, Jawa, Laos, Lesser Sunda Is., Malaya, Maluku, Myanmar, Sri Lanka, Sulawesi, Sumatera, Taiwan, Thailand, Vietnam	Brusatol dan bruceine	Potensial anti penuaan dari aktivitas inhibisi elastase dengan nilai IC <sub>50</sub> 245.68 µg/mL, dan kandungan polifenol 23,28 ± 1,52 mg GAE/g.
<i>Muntingia calabura</i> L.	Iran, Turkey (Jawa, Lesser Sunda Is, Malaya, Maluku, Sulawesi, Sumatera)	Polifenol dan flavonoid	Potensi antioksidan dan penangkap radikal bebas
<i>Adenostemma lavenia</i> L.	India, Japan, Jawa, Laos, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Sulawesi, Sumatera, Taiwan, Thailand, Tibet	Polifenol, terpenoid dan flavonoid	Potensi antioksidan dan penangkap radikal bebas
<i>Myrica javanica</i> Reinw. ex Bl.	Borneo, Jawa, Lesser Sunda Is., Philippines, Sulawesi, Sumatera	Senyawa fenolik dan flavonoid	Potensi anti penuaan dengan adanya aktivitas anti elastase IC <sub>50</sub> dari ekstrak daun, ekstrak batang berturut-turut sebesar 64,71 ppm, 197,49 ppm

<b>Nama Latin</b>	<b>Asli</b>	<b>Senyawa Fitokimia Bioaktif</b>	<b>Bioavailabilitas</b>
<i>Toona sinensis</i> (Juss.) M.Roem	Jawa, Laos, Malaya, Myanmar, Nepal, Pakistan, Sri Lanka, Sumatera, Thailand, Tibet, Vietnam	Senyawa fenolik dan flavonoid	Potensi dari antioksidan dengan nilai IC <sub>50</sub> dari ekstrak etanol <i>Toona sinensis</i> sebesar 12,351 ppm dan potensi penangkap radikal bebas dan kandungan vitamin C sebesar 7, 805 ppm
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	Maluku	Flavonoid, eugenol, trans-β-caryophyllene, α-humulen, eugenol asetat, caryophyllene oksida dan trimetoksi asetofenon	Potensi anti penuaan dengan pengujian CLS dari ekstrak dengan konsentrasi 8 µg·mL <sup>-1</sup> dapat menjaga chronological age (CA) sel kulit
<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Jawa, Filipina, India, Korea, Myanmar, Vietnam, Malaysia	Senyawa fenolik antara lain Quersetin-3-D-galaktosida, naringenin, katechin, myrisetin, galat, ferulat and asam rosmarinat	Potensi antioksidan dan anti penuaan dengan adanya aktivitas inhibisi tyrosinase dan elastase
<i>Phyllanthus emblica</i> L.	Jawa, Laos, Nusa Tenggara, Malaysia, Myanmar, Pakistan, Sri Lanka, Sumatera, Taiwan, Thailand, Vietnam, India	Fenolik, terpenoid, alkaloid, glikosida, Phenolics, terpenoids, alkaloids, glycosides, flavonoids, tannins, and saponins	Potensial anti penuaan dengan aktivitas antioksidan yang kuat untuk melawan proses penuaan pada <i>Caenorhabditis elegans</i> model yang mencakup peningkatan <i>thermal resistance</i> dan perpanjangan waktu hidup
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Jawa, Korea, Krimea, Nusa Tenggara, Malaya, Maryland, Myanmar, Philippines, Sulawesi, Sumatera	Polisakarida, flavonoid, turunan asam kafein, dan minyak esensial	Potential anti penuaan dengan aktivitas anti kolagenase, anti tyrosinase dan anti hyaluronidase
<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb	Jawa, Nusa Tenggara, Malaysia, Maluku, Myanmar, Pakistan, Filipina, Sri Lanka, Sulawesi, Sumatera, Thailand, Vietnam	Senyawa fenolik seperti flavonoid, terpenoid, saponin, kampeferol, dna quersetin	Potensial antioksidan, anti penuaan dan penangkap radikal bebas

Nama Latin	Asli	Senyawa Fitokimia Bioaktif	Bioavailabilitas
<i>Cosmos caudatus</i> Kunth	Jawa, Myanmar, Filipina, Sri Lanka, Thailand, Vietnam	Katekin, $\alpha$ -tokoferol, myoinositol, stigmasterol, likopen, quersetin, quescetin 3-O-arabinofuranosida, quersetin 3-O-rhamnosida, quersetin 3-O-glukosida, quersetin 3-O-xylosida, dan asam klorogenat	Potensial antioksidan, anti penuaan dan penangkap radikal bebas
<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Jawa, Laos, Nusa Tenggara, Malaysia, Maluku, Myanmar, Filipina, Sulawesi, Sumatera, Thailand, Tibet, Vietnam	Quinokalkon, flavonoid, alkaloid, polyasetilena, asam organik	Potensi anti penuaan dari aktivitas inhibisi kolagenase dan elastase sebesar 72,1% pada konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$ serta nilai $\text{IC}_{50} = 130,1 \mu\text{g/mL}$ . Aktivitas antioksidan yang dapat mengurangi penuaan dan keriput
<i>Spatholobus littoralis</i> Hassk.	Borneo, Jawa, Filipina	Katekin, daidzein, formononetin, glisitein, luteolin, apigenin, hesperetin, naringenin, and kaempferide	Menghambat aktivitas elastase yang dapat mencegah penuaan kulit
<i>Cinnamomum burmannii</i> BL	Jambi, Sumatra Barat, Bandung, Indonesia	Sinnamaldehyd dan eugenol, trans-cinnamaldehyde, trans-cinnamyl acetate; terpinena: (-)-spathulenol; caryofilena; D-borneol; eucalyptus; guaiole	Potensial antioksidan, anti inflamasi, anti bakteri
<i>Piper nigrum</i> L.	India, Malaysia, Indonesia, China, Thailand, Sri Lanka, Vietnam, Brasil, Madagaskar	Piperina, alkaloid, flavonoid, karotenoid, terpenoid, fenolik dan sterol	Potensial antioksidan dengan menghambat pembentukan radikal bebas
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Nusa Tenggara, Malaya, Myanmar, Filipina, Sri Lanka, Taiwan, Thailand, Vietnam	Kurkuminoid (kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin)	Potensial anti penuaan dari hasil uji in vivo dan uji

<b>Nama Latin</b>	<b>Asli</b>	<b>Senyawa Fitokimia Bioaktif</b>	<b>Bioavailabilitas</b>
<i>Nephelium lappaceum</i> L.	Malaya, Maluku, Myanmar, Filipina, Sulawesi, Sumatera, Thailand, Vietnam Jawa, Laos, Nusa Tenggara	Asam ellagic, corilagin, geraniin, quersetin, and rutin	Anti penuaan dengan adanya aktivitas inhibisi tyrosinase dan anti melanogenesis serta biosintesis kolagen
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Jawa, Laos, Nusa Tenggara, Myanmar, Thailand, India, Pakistan	Flavonoid, alkaloid, tannin, dan vitamin C	Potensi anti penuaan dan antioksidan dengan pengujian DPPH, FRAP, dan <i>reducing power assay</i>
<i>Nigella sativa</i> L.	Indonesia, India, Myanmar	Alkaloid (nigellisin, nigellimin, nigellidin, 17-O-( $\beta$ -d-glukopiranosil)-4-Ometilnigellidin, 4-O-metilnigellidin, nigelanoid, nigeplanin, and 4-O-metilnigeplanin	Potensi anti penuaan yang diasosiasi modulasi dari glikasi, <i>cross-linking</i> kolagen, aktivitas anti kolagenase dan anti elastase
<i>Citrus bergamia</i> (Risso) Risso & Poit.	Indonesia, Bangladesh, India, Laos, Nepal, Vietnam	Asam fenolat, limonoid dan flavonoid	Potensial anti penuaan dengan adanya antioksidan endogen seperti katalase (CAT) dan superoksida dismutase (SOD)

## BAB IV

### APLIKASI TANAMAN INDONESIA DALAM PRODUK ANTI PENUAAN

#### 4.1 Produk Anti Penuaan

Penuaan adalah proses alami yang ditandai dengan perubahan fisik pada manusia, seperti penurunan elastisitas kulit, munculnya keriput, dan perubahan kelembapan serta kehalusan kulit. Proses penuaan ini dapat diperlambat dengan menggunakan produk anti-aging, salah satunya berupa krim yang biasanya mengandung asam lemak dan turunannya. Ada dua faktor yang mempengaruhi proses penuaan, yaitu faktor internal dan eksternal. Faktor internal yang berkontribusi terhadap penuaan meliputi penurunan hormon, radikal bebas, proses glikosilasi, metilasi, apoptosis, gen, dan penurunan sistem imun. Sementara itu, faktor eksternal mencakup kebiasaan buruk, polusi lingkungan, gaya hidup yang tidak sehat, stres, dan kemiskinan (Alifah & Susilawati, 2018).

Industri kosmetik memiliki peran penting dalam pengembangan dan pemasaran produk anti-penuaan yang bertujuan memperlambat atau menyamarkan tanda-tanda penuaan. Produk-produk ini biasanya berfokus pada peningkatan kesehatan dan penampilan kulit dengan memanfaatkan berbagai bahan aktif, seperti antioksidan, kolagen, asam hialuronat, retinol, dan asam lemak esensial. Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, industri kosmetik juga terus berinovasi untuk memenuhi kebutuhan konsumen dengan menciptakan produk yang lebih efektif dalam memperlambat penuaan (X. Li, 2015)

Berikut yang termasuk jenis-jenis kosmetik (produk anti penuaan), antara lain :

### 1) Krim Wajah

Krim wajah adalah produk perawatan kulit yang digunakan untuk menjaga kelembapan dan kesehatan kulit. Terdapat berbagai jenis krim wajah, seperti:

- ✓ Krim Pelembap: Membantu menghidrasi kulit dan menjaga kelembapannya
- ✓ Krim Anti penuaan : Mengandung bahan aktif yang membantu mengurangi tanda-tanda penuaan, seperti keriput dan garis halus
- ✓ Krim Pencerah : Dirancang untuk mencerahkan kulit dan mengurangi noda hitam.

### 2) Serum

Serum adalah produk dengan konsentrasi tinggi bahan aktif yang dirancang untuk mengatasi masalah kulit tertentu. Beberapa jenis serum meliputi:

- ✓ Serum Hidrasi: Mengandung bahan seperti asam hialuronat untuk meningkatkan kelembapan.
- ✓ Serum Anti penuaan : Mengandung bahan seperti retinol atau peptida untuk merangsang produksi kolagen.
- ✓ Serum Pencerah: Mengandung vitamin C atau niacinamide untuk mengurangi hiperpigmentasi.

### 3) Tonik

Tonik adalah produk yang digunakan setelah pembersihan untuk menyeimbangkan pH kulit dan mengangkat sisa kotoran. Tonik juga dapat memberikan hidrasi dan menyiapkan kulit untuk produk perawatan selanjutnya.

#### 4) Exfoliator (Pengelupas)

Produk ini membantu mengangkat sel-sel kulit mati, sehingga kulit tampak lebih segar dan cerah. Terdapat dua jenis:

- ✓ Pengelupasan Fisik: Menggunakan butiran kecil untuk mengangkat sel kulit mati.
- ✓ Pengelupasan Kimia: Mengandung bahan seperti AHA atau BHA yang melarutkan sel kulit mati.

#### 5) Masker Wajah

Masker wajah digunakan untuk memberikan perawatan intensif pada kulit. Ada berbagai jenis, termasuk:

- ✓ Masker *Hydrating*: Memberikan kelembapan ekstra.
- ✓ Masker Detoksifikasi : Mengandung bahan aktif untuk membersihkan pori-pori dan menghilangkan racun.
- ✓ Masker Pencerah : Mencerahkan kulit dan menyamarkan noda.

#### 6) *Sunscreen* (Tabir Surya)

Produk ini melindungi kulit dari paparan sinar matahari, yang dapat menyebabkan penuaan dini dan kerusakan kulit. Penting untuk memilih sunscreen dengan SPF yang sesuai dan diaplikasikan setiap hari.

#### 7) Minyak Wajah

Minyak wajah biasanya mengandung bahan alami yang memberikan kelembapan dan nutrisi tambahan untuk kulit. Beberapa minyak populer adalah minyak argan, minyak jojoba, dan minyak rosehip (Patil & Bhamre, 2023).

## 4.2 Evaluasi Formulasi Krim Anti Penuaan

Berbagai penelitian telah dilakukan dalam pengembangan formulasi krim kecantikan atau anti penuaan di Indonesia. Banyak peneliti telah mencoba memformulasi krim anti penuaan dengan berbagai bahan aktif, diantaranya adalah menggunakan ekstrak rambut jagung (*Zea Mays*) dan

juga ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) seperti dapat dilihat pada tabel 3 dan 4 berikut.

Tabel 3. Komposisi Krim Anti Penuaan dari Ekstrak Rambut Jagung (*Zea mays*)  
(Wulan Safitri et al., 2016)

No	Bahan	Jumlah (%b/b)	Keterangan
1	Ekstrak Buah Jagung	0,0315	Zat Aktif
2	Propilen glikol	2,1	Pengemulsi
3	Tween 80	4,5	Pengemulsi
4	Span 80	5,5	Pengemulsi
5	Sorbitol	20	Humektan
6	Asam Stearat	5	Pengemulsi
7	VCO	20	Emolien
8	Asam sitrat	0,7	Buffer
9	Asam askorbat	0,06	Antioksidan
10	TEA	2,45	Pengemulsi
11	Metil Paraben	0,25	Pengawet
12	Propilen Paraben	0,15	Pengawet
13	Air Suling	Add 100	Pembawa

Formulasi tersebut selanjutnya dilakukan evaluasi secara fisikokimia. Evaluasi yang dilakukan meliputi :

a) Penampilan organoleptik

Mengamati perubahan warna sediaan, pemisahan fase, atau kerusakan emulsi, serta bau tengik yang menyengat, serta rasa pada kulit. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa semua formula memiliki tekstur krim berwarna putih krem, tidak terjadi pemisahan fase, tidak berbau tengik, dan memberikan sensasi lembab saat diaplikasikan pada kulit. Dengan demikian, semua formula tersebut sesuai dengan karakteristik krim yang ada di pasaran.

## b) Pengamatan Homogenitas

Hasil pengamatan homogenitas menunjukkan bahwa semua formula bebas dari partikel dan telah tercampur secara homogen. Hal ini sesuai dengan dugaan, karena formula krim tidak menunjukkan adanya pemisahan antara fase minyak dan fase air.

## c) Pengamatan pH

Hasil pengamatan pH untuk semua formula menunjukkan nilai konstan sebesar 6,5. Ini membuktikan bahwa variasi konsentrasi emulsifier tidak memengaruhi perbedaan rata-rata pH.

## d) Uji Daya Sebar

Uji daya sebar, baik dengan penambahan berat maupun tanpa, menunjukkan rata-rata lebih dari 4 cm untuk semua formula krim, dengan masing-masing diuji sebanyak tiga kali (Wulan Safitri et al., 2016)

Tabel 4. Komposisi Krim Anti Penuaan dari Ekstrak Daun Kelor  
(*Moringa oleifera*)  
(Sugihartini & Nuryanti, 2017)

No	Bahan	Jumlah (%)	Keterangan
1	Ekstrak Daun Kelor	3,0	Zat Aktif
2	Asam Stearat	15	Pengemulsi
3	Setil Alkohol	6	Pengental
4	Potassium Hidroksida	0,7	Pengemulsi
5	Metil Paraben	0,3	Pengawet
6	Propil Paraben	0,06	Pengawet
7	Gliserin	5,0	Penstabil
8	Propilen Glikol	3,0	Pengemulsi
9	Aquades	Add 100	Pembawa

Parameter pertama yang dinilai adalah tingkat kelembaban kulit. Data menunjukkan bahwa kelembaban kulit berada dalam kategori normal, yaitu antara 30 hingga 45.15. Hasil selanjutnya mengindikasikan bahwa

peningkatan konsentrasi ekstrak daun kelor berbanding lurus dengan peningkatan kelembaban kulit. Hal ini disebabkan oleh tingginya kandungan vitamin E dalam ekstrak daun kelor. Semakin besar jumlah ekstrak yang ditambahkan ke dalam krim, semakin tinggi pula kandungan vitamin E-nya. Vitamin E berperan dalam menjaga ikatan air di kulit, sehingga kulit tetap elastis dan kenyal. Selain itu, vitamin E juga melindungi kulit dari dampak negatif sinar ultraviolet, menjaga kelembaban kulit, dan mencegah kekeringan. Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa vitamin B yang terkandung dalam ekstrak daun kelor berfungsi sebagai humektan, yang dapat meningkatkan kadar air di kulit.

Parameter kedua yang dinilai adalah kehalusan kulit. tingkat kehalusan kulit menunjukkan kategori halus, yaitu antara 0 hingga 31.15. Semakin kecil nilai evenness, semakin halus kulit. Data menunjukkan bahwa penggunaan krim ekstrak daun kelor selama 15 hari pada setiap formula justru mengurangi nilai kehalusan kulit. Uji t dua sampel berpasangan dengan tingkat kepercayaan 95% menunjukkan nilai  $p < 0,05$ , yang berarti penggunaan krim ekstrak daun kelor secara signifikan mengurangi nilai kehalusan, sehingga meningkatkan kehalusan kulit. Meskipun demikian, tingkat kehalusan kulit masih berada dalam kategori normal.<sup>15</sup> Kemungkinan, hal ini disebabkan oleh waktu evaluasi yang terlalu singkat sehingga efek menghaluskan kulit belum sepenuhnya terlihat (Sugihartini & Nuryanti, 2017).

### **4.3 Regulasi dan Standar**

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 18 Tahun 2015 tentang persyaratan teknis bahan kosmetika menyatakan Bahan Kosmetika harus memenuhi persyaratan mutu sebagaimana tercantum dalam Kodeks Kosmetika Indonesia atau standar lain yang diakui atau sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Bahan

kosmetika yang digunakan berupa bahan yang diperbolehkan digunakan dalam pembuatan Kosmetika sesuai dengan yang ada dalam lampiran peraturan tersebut. Selain Bahan Kosmetika tersebut, bahan tertentu dilarang digunakan dalam pembuatan Kosmetika. Bahan Kosmetika sebagaimana dimaksud meliputi: a) bahan yang diperbolehkan digunakan dengan pembatasan dan persyaratan penggunaan sebagaimana tercantum dalam Lampiran I ; b) bahan yang diperbolehkan sebagai bahan pewarna sebagaimana tercantum dalam Lampiran II; c) bahan yang diperbolehkan sebagai Bahan Pengawet sebagaimana tercantum dalam Lampiran III; dan d) bahan yang diperbolehkan sebagai Bahan Tabir Surya sebagaimana tercantum dalam Lampiran IV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini. Bahan Kosmetika yang tidak termasuk dalam Lampiran I hanya diperbolehkan digunakan sepanjang memenuhi persyaratan keamanan, kemanfaatan, dan mutu. Persyaratan keamanan, kemanfaatan, dan mutu harus disertai pembuktian secara empiris atau ilmiah. Bahan alam di Indonesia dapat digunakan sebagai pewarna/pengawet/tabir surya sepanjang disertai pembuktian secara empiris atau ilmiah. Khusus Kosmetika impor yang mengandung bahan kosmetika berupa isopropylparaben, isobutylparaben, dan/atau benzylparaben dapat dinotifikasi di Indonesia kecuali jika bahan tersebut dilarang digunakan di negara asal. Pelanggaran terhadap ketentuan dalam Peraturan ini dapat dikenai sanksi administratif berupa: 1. peringatan tertulis; 2. larangan mengedarkan Kosmetika untuk sementara; 3. penarikan Kosmetika yang tidak memenuhi persyaratan keamanan, kemanfaatan, mutu dan penandaan dari peredaran; 4. pemusnahan Kosmetika; 5. pembatalan notifikasi; dan/atau 6. penghentian sementara kegiatan produksi dan/atau peredaran Kosmetika (BPOM, 2015).

Selanjutnya pada Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2015 tentang persyaratan

teknis kosmetika juga menyatakan bahwa dalam rangka komitmen Indonesia pada kesepakatan Harmonisasi ASEAN dibidang Kosmetika, Indonesia menerapkan mekanisme notifikasi untuk Kosmetika sejak 1 Januari 2011 (sebagai pengganti mekanisme registrasi yang telah diterapkan sebelumnya). Konsekuensi dari mekanisme notifikasi, Badan Pengawas Obat dan Makanan tidak melakukan evaluasi premarket secara komprehensif sebagaimana dilakukan saat mekanisme registrasi. Oleh karenanya pihak industri/pelaku usaha kosmetika diminta untuk memiliki kemampuan melakukan penilaian mandiri terhadap kebenaran klaim kosmetika yang akan diedarkan (setelah mendapatkan nomor notifikasi).

Klaim kosmetika harus memenuhi unsur objektivitas, kebenaran serta tidak menyesatkan. Hal tersebut menjadi penting karena menjadi landasan bagi konsumen untuk menentukan pilihan Kosmetika sesuai dengan yang dibutuhkan. Untuk memenuhi hal tersebut, pihak industri/pelaku usaha dibidang kosmetika harus memiliki kemampuan untuk menentukan klaim yang memenuhi ketiga unsur diatas dengan memperhatikan serta memahami sifat serta fungsi/mekanisme kerja dari bahan/ingridient yang ada dalam produk kosmetika. Klaim untuk kosmetika harus mencerminkan adanya manfaat untuk konsumen pada kondisi yang baik, sehingga klaim untuk kosmetika tidak dibenarkan untuk hal-hal yang bersifat menyembuhkan atau mengobati.

Berikut lima (5) langkah proses identifikasi suatu produk sebagai Kosmetika:

1. Komposisi Kosmetika

Kosmetika tidak boleh mengandung bahan yang dilarang dan/atau melebihi batas kadar dan/atau tidak sesuai dengan ketentuan yang dipersyaratkan.

2. Area penggunaan Kosmetika

Kosmetika dimaksudkan hanya untuk bagian luar tubuh manusia (epidermis, rambut, kuku, bibir dan organ genital bagian luar) atau gigi dan membran

mukosa mulut. Produk yang digunakan secara oral, injeksi, atau bersentuhan dengan bagian lain dari tubuh manusia, misalnya membrane mukosa hidung atau organ genital bagian dalam, bukan termasuk Kosmetika.

### 3. Fungsi Utama Kosmetika

Berfungsi untuk membersihkan, mewangikan, mengubah penampilan, memperbaiki bau badan dan atau melindungi atau memelihara tubuh pada kondisi baik.

### 4. Peruntukan produk (*product presentation*)

Kosmetika tidak digunakan untuk mengobati atau mencegah penyakit. Dengan demikian hal-hal dibawah ini harus diperhatikan sehingga tidak menyimpang dari peruntukannya sebagai kosmetika:

- ✓ klaim manfaat/kegunaan produk yang dikaitkan dengan jenis kosmetika;
- ✓ bentuk sediaan dan cara penggunaan;
- ✓ Penandaan;
- ✓ materi pendukung;
- ✓ target kelompok konsumen tertentu. Populasi dengan penyakit tertentu atau kondisi efek samping dari penyakit tertentu tidak diperbolehkan, contoh: melembabkan kulit untuk penderita *psoriasis*.

### 5. Efek fisiologi produk

Kosmetika mempunyai efek fisiologi yang tidak permanen, dimana untuk mempertahankan efeknya, beberapa Kosmetika perlu digunakan secara teratur (Badan POM, 2015).

Untuk Pedoman Dokumen Informasi Produk Kosmetik diatur pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 17 Tahun 2023 yang menyatakan bahwa Industri Kosmetik, importir Kosmetik, dan usaha perorangan/badan usaha yang melakukan kontrak produksi sebagai pemilik nomor notifikasi bertanggung jawab terhadap pemenuhan standar dan/atau

persyaratan keamanan, kemanfaatan, dan mutu untuk Kosmetik yang diedarkan di wilayah Indonesia, yaitu dengan mendokumentasikan data keamanan, kemanfaatan, dan mutu Kosmetik dalam DIP (Dokumen Informasi Produk) sebelum Kosmetik dinotifikasikan sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan selaku lembaga yang berwenang dalam pemberian izin edar Kosmetik di wilayah Indonesia.

DIP tersebut selain sebagai bagian dari pemenuhan persyaratan teknis Kosmetik juga dipastikan ketersediannya oleh Petugas pada saat audit DIP secara rutin maupun insidental. Audit DIP tersebut dilaksanakan untuk memastikan kesesuaian pemenuhan terhadap standar dan/atau persyaratan keamanan, kemanfaatan, dan mutu pada Kosmetik yang dinotifikasi dengan data produk Kosmetik yang terdapat dalam DIP (BPOM, 2023).

Dokumen Informasi Produk (DIP) yang dibuat oleh industri Kosmetik, importir Kosmetik, dan usaha perorangan/badan usaha yang melakukan kontrak produksi dalam rangka pengajuan notifikasi Kosmetik harus memuat informasi dan disusun dengan sistematika sebagai berikut:

A. Bagian I : Dokumen Administrasi

Dokumen administrasi untuk:

1. Kosmetik dalam negeri, paling sedikit meliputi:
  - a) fotokopi nomor induk berusaha;
  - b) fotokopi sertifikat Cara Pembuatan Kosmetik Yang Baik (CPKB) atau sertifikat pemenuhan aspek CPKB bertahap Golongan A atau sertifikat pemenuhan aspek CPKB Golongan B yang masih berlaku;
  - c) fotokopi perjanjian lisensi antara pemilik merek dengan industri Kosmetik, importir Kosmetik, atau usaha perorangan/badan usaha yang melakukan kontrak produksi selaku pemohon notifikasi yang ditunjuk sebagai penerima lisensi merek;

- d) fotokopi surat pernyataan terkait merek sesuai dengan yang disampaikan pada saat pengajuan notifikasi; dan
  - e) fotokopi surat pernyataan bermeterai direksi dan/atau pimpinan industri Kosmetik tidak terlibat dalam tindak pidana di bidang Kosmetik.
2. Kosmetik impor, paling sedikit meliputi:
- a) fotokopi surat penunjukan keagenan sesuai dengan yang disampaikan pada saat pengajuan notifikasi;
  - b) fotokopi surat perjanjian kerja sama kontrak antara industri Kosmetik, importir Kosmetik, atau usaha perorangan/badan usaha yang melakukan kontrak produksi sebagai pemohon notifikasi dengan industri Kosmetik di luar wilayah Indonesia yang disahkan oleh notaris dengan ketentuan mencantumkan merek dan/atau nama Kosmetik serta tanggal masa berlaku perjanjian;
  - c) fotokopi *certificate of free sale* sesuai dengan yang disampaikan pada saat pengajuan notifikasi;
  - d) fotokopi sertifikat *good manufacturing practice* atau surat pernyataan penerapan *good manufacturing practice* sesuai dengan yang disampaikan pada saat pengajuan notifikasi;
  - e) fotokopi surat pernyataan terkait merek sesuai dengan yang disampaikan pada saat pengajuan notifikasi; dan
  - f) fotokopi surat pernyataan bermeterai direksi dan/atau pimpinan industri Kosmetik tidak terlibat dalam tindak pidana di bidang Kosmetik.
3. Kosmetik kontrak, paling sedikit meliputi:
- a) fotokopi sertifikat CPKB yang masih berlaku sesuai dengan bentuk dan jenis sediaan yang dinotifikasi dari industri penerima kontrak;

- b) fotokopi dokumen perjanjian kerja sama kontrak produksi dengan industri Kosmetik sesuai dengan yang disampaikan pada saat pengajuan notifikasi;
- c) fotokopi surat pernyataan terkait merek sesuai dengan yang disampaikan pada saat pengajuan notifikasi; dan
- d) fotokopi surat pernyataan bermeterai direksi dan/atau pimpinan industri Kosmetik tidak terlibat dalam tindak pidana di bidang Kosmetik.

#### B. Bagian II: Data Mutu dan Keamanan Bahan Kosmetik

Data tentang mutu dan keamanan bahan Kosmetik meliputi:

1. Data mutu bahan Kosmetik berdasarkan:
  - a) Spesifikasi masing-masing bahan termasuk spesifikasi air, dan/atau bahan pewangi, bila ada dalam formula, termasuk pemenuhan mutu terhadap spesifikasi (sertifikat analisis);
  - b) Sumber perolehan dan/atau proses pembuatan bahan baku tertentu, contoh: fosfolipid, oligopeptida, lesitin, kolesterol, keratin, dan elastin; dan
  - c) Metode analisis yang sesuai dengan spesifikasi untuk masing-masing bahan, termasuk identifikasi bahan Kosmetik yang harus disediakan oleh industri Kosmetik, importir Kosmetik, dan usaha perorangan/badan usaha yang melakukan kontrak produksi sebagai pemilik nomor notifikasi kepada Petugas, meliputi:
    - 1) metode yang digunakan produsen untuk menguji bahan Kosmetik sesuai dengan yang tercantum pada sertifikat analisis; dan/atau
    - 2) kriteria kemurnian bahan dan/atau hasil pengujian kesesuaian dengan kriteria tersebut.

2. Data keamanan bahan Kosmetik berdasarkan:

- a) Data dari pemasok;
- b) Data yang dipublikasikan atau laporan dari Komite Ilmiah (*Scientific Committees*) seperti *ASEAN Cosmetic Scientific Body (ACSB)*, *EU Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)* atau *US Cosmetic Ingredient Review Board (CIR)*;
- c) Data ilmiah lainnya; atau
- d) Pembuktian secara empiris, khusus untuk:
  - 1) bahan yang tidak tercantum dalam daftar bahan yang diperbolehkan digunakan dalam Kosmetik dengan pembatasan dan persyaratan penggunaan; dan/atau
  - 2) bahan alam di Indonesia yang digunakan sebagai pewarna/pengawet/tabir surya.

Data bagian ini dapat disimpan terpisah dari bagian DIP lainnya.

Data keamanan bahan Kosmetik di atas merupakan data yang berfungsi sebagai bukti ilmiah atau empiris. Pemenuhan data keamanan bahan Kosmetik tersebut dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai persyaratan teknis bahan Kosmetik.

### C. Bagian III: Data Mutu Kosmetik

Data mutu Kosmetik terdiri atas:

1. Formula Kosmetik yang memuat:
  - a. Nama bahan dan kadar bahan, nama bahan ditulis dengan nama *International Nomenclature Cosmetic Ingredients (INCI)* atau nama lain sesuai dengan referensi yang berlaku secara internasional dan kadar bahan ditulis dalam persentase dengan jumlah total 100% (seratus persen); dan

- b. Fungsi dari setiap bahan Kosmetik.
2. Pembuatan Kosmetik yang memuat:
  - a. Data lengkap dan rinci mengenai nama, alamat, dan negara industri Kosmetik dan industri yang melakukan pengemasan jika proses pengemasan primer dilakukan oleh industri lain;
  - b. Ringkasan proses pembuatan;
  - c. Informasi tambahan mengenai proses pembuatan, pengawasan mutu, dan informasi terkait lainnya harus tersedia bila sewaktu-waktu diperiksa oleh Petugas; dan
  - d. Penjelasan tentang sistem penomoran bets.
3. Spesifikasi dan metode analisis Kosmetik yang memuat:
  - a. Spesifikasi Kosmetik termasuk pengendalian cemaran dan kemurnian bahan baku dalam produk Kosmetik serta pemenuhan keamanan dan mutu spesifikasi Kosmetik sebagaimana tercantum dalam peraturan terkait persyaratan bahan Kosmetik dan peraturan terkait cemaran Kosmetik; dan
  - b. Metode analisis sesuai dengan spesifikasi produk Kosmetik yang ditetapkan.
4. Data stabilitas Kosmetik berupa data uji stabilitas untuk mendukung penetapan kedaluwarsa yang disertai dengan kesimpulan.

#### D. Bagian IV: Data Keamanan dan Kemanfaatan

Data keamanan dan kemanfaatan terdiri atas informasi mengenai penilaian keamanan Kosmetik, data Kosmetik serta data pendukung klaim Kosmetik.

1. Penilaian keamanan yang memuat:
  - a) Laporan penilaian keamanan Kosmetik berdasarkan bahan Kosmetik, struktur kimia dan tingkatan paparan, yang ditandatangani oleh penanggung jawab teknis atau penilai keamanan (*safety assessor*).

Penilai keamanan (*safety assessor*) tersebut merupakan seseorang dengan kualifikasi dan pengalaman tertentu yang bertanggungjawab untuk melakukan penilaian keamanan Kosmetik baik sebelum maupun selama Kosmetik diedarkan; dan

- b) *Curriculum vitae* penanggung jawab teknis atau penilai keamanan (*safety assessor*).

2. Hasil *monitoring* efek samping Kosmetik yang diperbarui secara berkala dan dilaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan. Pelaporan hasil *monitoring* efek samping Kosmetik tersebut dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai mekanisme *monitoring* efek samping Kosmetik.

3. Data pendukung klaim Kosmetik yang memuat:

- a) Laporan lengkap tentang penilaian kemanfaatan berdasarkan komposisi atau uji kemanfaatan yang dilakukan dan telah ditandatangani oleh pembuat laporan; dan
- b) Data pendukung termasuk kajian pustaka mengenai klaim kemanfaatan.

4. Penandaan dan informasi Kosmetik paling sedikit memuat:

- a) penandaan pada kemasan primer dan/atau kemasan sekunder sesuai dengan Kosmetik yang diedarkan; dan
- b) informasi lain (jika ada) dapat berupa brosur, dan/atau etiket, yang merupakan satu kesatuan dengan kemasan primer dan/atau kemasan sekunder dari Kosmetik sesuai dengan Kosmetik yang diedarkan di wilayah Indonesia. Pencantuman informasi tersebut dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai persyaratan teknis penandaan Kosmetik.

#### E. Data Lain

Secara umum, data dalam DIP harus cukup untuk pengkajian keamanan, mutu, dan kemanfaatan Kosmetik yang beredar.

Untuk kasus khusus dimungkinkan perlu data tambahan yang mendukung DIP (contoh dapat berupa: riwayat produk, *challenge tests* untuk mikroba, metode analisis tambahan untuk konfirmasi, dan catatan produksi) (BPOM, 2023).

## **BAB V**

### **TAHAPAN PENGUJIAN PRODUK ANTI PENUAAN**

#### **5.1 Ekstraksi Bahan Alam dan Karakterisasi Produk Anti Penuaan**

Dalam mengekstrak bahan alam, dapat menggunakan metode ultrasonikasi dan metode maserasi. Metode ultrasonikasi adalah teknik ekstraksi yang menggunakan gelombang suara berfrekuensi tinggi (ultrasonik) untuk memecah struktur sel dalam bahan tanaman, seperti daun, sehingga senyawa aktif di dalamnya dapat dilepaskan lebih efisien ke dalam pelarut. Proses ini memanfaatkan energi akustik yang dihasilkan oleh getaran ultrasonik untuk menciptakan gelembung kavitasi di dalam cairan pelarut. Ketika gelembung-gelembung ini meledak, mereka menghasilkan energi yang cukup besar untuk menghancurkan dinding sel, yang kemudian mempercepat proses ekstraksi senyawa bioaktif, seperti flavonoid, alkaloid, minyak esensial, atau komponen lainnya dari daun. Keuntungan utama dari metode ultrasonikasi dalam ekstraksi daun adalah : Waktu ekstraksi lebih cepat (Ultrasonikasi dapat mempercepat proses ekstraksi dibandingkan dengan metode tradisional), Efisiensi ekstraksi yang lebih tinggi (Karena dinding sel tanaman dihancurkan lebih efektif, lebih banyak senyawa aktif yang dapat diekstraksi), Kondisi ekstraksi ringan (Proses ini sering dapat dilakukan pada suhu rendah, sehingga mencegah degradasi senyawa yang sensitif terhadap panas), Penggunaan pelarut yang lebih sedikit (Dalam beberapa kasus, ultrasonikasi memungkinkan penggunaan jumlah pelarut yang lebih sedikit dibandingkan metode ekstraksi konvensional).

Metode maserasi adalah teknik ekstraksi sederhana yang melibatkan perendaman bahan tanaman (seperti daun) dalam pelarut pada suhu kamar untuk jangka waktu tertentu, sehingga senyawa aktif di dalam daun larut dalam pelarut tersebut. Proses ini didasarkan pada prinsip difusi, di mana senyawa kimia dari bahan tumbuhan secara perlahan larut ke dalam pelarut

hingga tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa di dalam bahan dan di dalam pelarut. Langkah-langkah dasar dalam metode maserasi meliputi Penghancuran bahan (Daun atau bahan tanaman lainnya biasanya dihancurkan atau dipotong kecil-kecil untuk meningkatkan luas permukaan yang bersentuhan dengan pelarut, sehingga proses ekstraksi lebih efisien), Perendaman dalam pelarut (Bahan yang telah dihancurkan direndam dalam pelarut (seperti etanol, metanol, air, atau pelarut lainnya) selama periode tertentu, yang bisa berlangsung dari beberapa jam hingga beberapa hari), Penyaringan (Setelah proses perendaman selesai, campuran disaring untuk memisahkan pelarut yang mengandung senyawa terlarut dari sisa padatan daun), Konsentrasi: Hasil ekstrak dapat diuapkan atau dipanaskan untuk menghilangkan sebagian pelarut, sehingga diperoleh ekstrak yang lebih pekat.

Keuntungan metode maserasi: Sederhana dan tidak memerlukan peralatan khusus, Dapat digunakan untuk berbagai jenis pelarut dan senyawa dan Cocok untuk ekstraksi skala kecil. Sedangkan Kekurangan metode ini adalah Waktu yang lama: Proses ini memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan metode lain, seperti ultrasonikasi, Efisiensi lebih rendah: Maserasi kurang efisien dalam hal ekstraksi karena tidak menghancurkan dinding sel secara langsung, sehingga senyawa aktif yang diperoleh mungkin tidak sebanyak metode lainnya, Penggunaan pelarut lebih banyak : Memerlukan volume pelarut yang relatif besar untuk mendapatkan ekstrak yang cukup (Momchev et al., 2020).

Langkah-langkah dalam mengekstrak bahan alam adalah sebagai berikut : bahan alam dibersihkan menggunakan air mengalir kemudian dikeringkan dalam lemari pengering selama lebih kurang 3 hari. Bahan yang sudah kering kemudian diblender sehingga menjadi bubuk. Metode ultrasonikasi dilakukan dengan cara melarutkan bubuk bahan alam dalam

akuades atau etanol dengan komposisi 1:10. Campuran ini kemudian di shaker selama 12 jam dengan kecepatan 180 rpm. Campuran bubuk dengan air ini di ultrasonikasi menggunakan ultrasonikator selama 40 menit. Hasil ekstraksi ini kemudian disentrifugasi pada kecepatan 4000 rpm selama 10 menit untuk memisahkan dengan sisa komponen padat tanaman. Ekstrak yang dihasilkan kemudian di konsentratkan menggunakan *rotary evaporator* (Farahani, 2021). Untuk metode maserasi dilakukan dengan melarutkan bubuk dengan aquades atau etanol selama 5 hari (diaduk setiap hari) dan disimpan ditempat tertutup. Selanjutnya disaring menggunakan kertas saring. Filtrat yang didapatkan selanjutnya dikonsentratkan menggunakan *rotary evaporator*. Ekstrak yang sudah dihilangkan pelarut airnya diencerkan menjadi berbagai variasi konsentrasi.

Karakterisasi yang dapat dilakukan untuk produk anti penuaan adalah aktivitas antioksidan. Pemanfaatan senyawa antioksidan terus berkembang dalam bidang pangan dan kesehatan. Dalam industri pangan, antioksidan berfungsi sebagai bahan pengawet. Selain itu, di bidang kesehatan, senyawa antioksidan memiliki peran yang sangat penting. Secara ilmiah, antioksidan telah terbukti mampu menurunkan risiko penyakit kronis, seperti kanker dan penyakit jantung koroner. Cara kerja antioksidan dalam mencegah penyakit kronis ini adalah dengan menangkap radikal bebas di dalam tubuh. Tujuan dari uji aktivitas antioksidan adalah untuk menentukan kemampuan suatu senyawa atau bahan dalam menangkal atau menetralsir radikal bebas, yang dapat merusak sel dan jaringan tubuh. Radikal bebas adalah molekul tidak stabil yang dapat menyebabkan stres oksidatif, yang berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit kronis, seperti kanker, penyakit jantung, penuaan dini, dan gangguan degeneratif lainnya (Purwanto et al., 2017).

## 5.2 Inhibitor Enzim

Penuaan kulit dapat dibagi menjadi penuaan endogen dan penuaan eksogen. Penuaan kulit endogen terjadi secara alami dari waktu ke waktu terlepas dari pengaruh eksternal. Di sisi lain, penuaan eksogen disebabkan oleh faktor eksternal seperti sinar UV, sinar inframerah (IR), merokok, debu halus, dan gaya hidup. Di antaranya, *photoaging* yang disebabkan oleh sinar UV yang menembus kulit dan merusak kolagen dan elastin dalam dermis. Dalam proses ini, serat elastis dan kolagen serat kulit berubah bentuk, mengakibatkan penurunan elastisitas sehingga terjadi pengenduran kulit. Paparan sinar UV dapat menyebabkan perubahan fisik pada kulit melalui beberapa mekanisme. Salah satunya adalah melalui pembentukan peroksida lipid, isi sel, dan enzim dalam jaringan ikat. Selain itu, spesies oksigen reaktif (ROS) juga berperan dalam perubahan kulit, termasuk hilangnya elastisitas. ROS juga terkait dengan kondisi penyakit seperti radang sendi, diabetes, dan kanker. Tubuh membutuhkan ROS untuk jalur metabolisme normal, tetapi jika diproduksi secara berlebihan, dapat menyebabkan stres oksidatif yang merusak jaringan dan komponen seluler seperti DNA, protein, lipid, dan karbohidrat. ROS juga dapat merangsang ekspresi proteinase, termasuk *matrix metalloproteinase* (MMP) dan serine protease, yang berperan dalam penghancuran matriks ekstraseluler. Kolagenase, yang termasuk dalam kelompok MMP, adalah metaloproteinase yang dapat memecah berbagai molekul di dalam sel termasuk memecah kolagen. Ketika aktivitas enzim kolagenase terlalu tinggi, dapat menyebabkan penghancuran kolagen yang berlebihan, mengurangi kepadatan dan ketahanan kulit, serta menyebabkan pengenduran kulit. Hal ini dapat menyebabkan kerutan, kehilangan elastisitas, dan tampak kulit yang kendur (Thring et al., 2009). Akumulasi ROS juga dapat mengaktifkan elastase, enzim proteolitik yang dapat memecah elastin, komponen utama dalam jaringan elastik kulit. Pengaruh elastase

terhadap kulit adalah kemampuannya untuk menghancurkan elastin, yang dapat menyebabkan penurunan elastisitas kulit (Jiratchayamaethasakul et al., 2020).

Paparan sinar UV juga dapat menyebabkan penggelapan kulit. Penggelapan kulit adalah suatu kondisi di mana kulit memproduksi melanin yang berlebihan, pigmen yang menentukan warna kulit dan rambut pada tingkat yang berbeda-beda. Selain itu, peningkatan sintesis melanin dapat menyebabkan pigmentasi lokal atau bintik-bintik hitam pada bagian wajah. Sintesis melanin melibatkan tirosinase sebagai enzim penting yang mengkatalisis oksidasi tirosin menjadi dopaquinone. Pada tingkat pH tertentu, proses proses berjalan secara spontan, mengubah dopaquinone menjadi dopa dan dopachrome, yang selanjutnya akan membentuk melanin (Rahmi et al., 2021).

Selain kolagenase, elastase dan tirosinase, enzim lain yang terlibat dalam proses penuaan adalah Hyaluronidase. Hyaluronidase adalah enzim yang memecah asam hialuronat, sebuah polisakarida yang ditemukan dalam jaringan ikat tubuh, seperti kulit, sendi, dan mata. Enzim ini berperan penting dalam proses remodeling jaringan, penyembuhan luka, dan juga dalam beberapa kondisi patologis seperti arthritis dan kanker. Dalam proses penuaan, enzim hyaluronidase dalam menyebabkan terjadinya penurunan kualitas kulit, dapat menyebabkan kulit lebih rentan terhadap kerutan serta menyebabkan kulit menjadi kurang elastis (Papakonstantinou et al., 2012).

### **5.3 Pengujian Produk Anti Penuaan**

#### **Uji In Vitro**

Uji in vitro adalah metode eksperimental yang dilakukan di luar organisme hidup, dalam lingkungan buatan yang terkontrol, seperti dalam tabung reaksi, cawan petri, atau alat laboratorium lainnya. Istilah "in vitro"

berasal dari bahasa Latin yang berarti "di dalam kaca," merujuk pada wadah yang awalnya digunakan dalam eksperimen-eksperimen laboratorium. Secara sederhana, uji in vitro mencakup berbagai metode pengujian yang tidak melibatkan keseluruhan organisme hidup, tetapi menggunakan komponen biologis seperti sel, jaringan, organ, atau molekul (Mattes, 2020).

Karakteristik Uji In Vitro :

- 1) Dilakukan di luar tubuh organisme: Uji ini melibatkan bagian-bagian dari sistem biologis yang telah diisolasi dari organisme, seperti kultur sel, jaringan, enzim, atau molekul. Pengujian dilakukan dalam kondisi laboratorium yang terkontrol, memungkinkan manipulasi terhadap banyak variabel secara lebih mudah dibandingkan dengan eksperimen di dalam organisme hidup (in vivo).
- 2) Pengontrolan variabel: Dalam uji in vitro, para peneliti dapat mengendalikan secara ketat kondisi lingkungan, seperti suhu, kelembapan, tingkat oksigen, pH, dan konsentrasi zat-zat tertentu. Hal ini memberikan kejelasan mengenai efek dari suatu zat atau agen terhadap sistem biologis yang diuji.
- 3) Sampel biologis: Sampel yang digunakan dalam uji in vitro biasanya adalah kultur sel, organoid (organ mini yang ditumbuhkan dari sel), atau potongan jaringan, dan bukan organisme hidup secara keseluruhan. Sel-sel ini bisa berasal dari manusia, hewan, atau tumbuhan, tergantung dari tujuan penelitian.
- 4) Penelitian dasar dan penerapan klinis: Uji in vitro digunakan dalam berbagai konteks penelitian ilmiah, mulai dari penelitian dasar untuk memahami mekanisme biologis hingga aplikasi praktis seperti penemuan obat, uji toksisitas, pengembangan vaksin, pengujian kosmetik, dan bioteknologi. Uji in vitro juga berguna dalam penapisan

(screening) awal untuk menilai keamanan atau efektivitas zat sebelum dilakukan uji pada hewan atau manusia (Huber et al., 2011)

#### Contoh Penerapan Uji In Vitro

- 1) Pengujian obat: Dalam pengembangan obat, uji in vitro sering digunakan pada tahap awal untuk mengevaluasi bagaimana senyawa kimia tertentu berinteraksi dengan sel atau reseptor biologis. Contoh lain adalah uji in vitro pada kultur sel kanker untuk melihat efek sitotoksik (pembunuhan sel) dari obat antikanker.
- 2) Pengujian toksisitas: Uji in vitro digunakan untuk memeriksa efek toksik dari bahan kimia atau senyawa yang mungkin berbahaya, termasuk produk kosmetik atau bahan kimia industri. Uji ini dapat membantu memprediksi bagaimana zat tersebut akan mempengaruhi organisme hidup.
- 3) Tes mutagenisitas: Uji seperti Ames test, yang mengevaluasi apakah suatu zat bisa menyebabkan mutasi genetik, adalah salah satu contoh uji in vitro yang umum. Ini membantu dalam menilai risiko kanker dari paparan bahan kimia tertentu.
- 4) Penelitian biologi molekuler: Uji in vitro digunakan untuk mempelajari interaksi antara biomolekul, misalnya untuk mengamati bagaimana protein berinteraksi satu sama lain atau bagaimana DNA direplikasi dan ditranskripsi.

#### Keuntungan Uji In Vitro

- 1) Kecepatan dan biaya: Uji in vitro sering kali lebih cepat dan lebih murah dibandingkan dengan uji in vivo (di dalam tubuh makhluk hidup). Ini memungkinkan peneliti melakukan pengujian skala besar dalam waktu yang lebih singkat.
- 2) Pengurangan penggunaan hewan percobaan: Karena uji in vitro tidak melibatkan hewan atau manusia secara langsung, metode ini

membantu mengurangi jumlah hewan yang digunakan dalam penelitian. Hal ini juga sejalan dengan prinsip **3R** (*Reduction, Refinement, Replacement*) dalam etika penggunaan hewan dalam penelitian.

- 3) Kontrol variabel yang lebih baik: Dengan melakukan uji in vitro di lingkungan buatan, peneliti memiliki kendali yang lebih baik terhadap variabel-variabel yang dapat mempengaruhi hasil penelitian, sehingga memungkinkan analisis yang lebih terperinci dan terfokus.

#### Keterbatasan Uji In Vitro

- 1) Kurangnya kompleksitas fisiologis: Meskipun uji in vitro memberikan kontrol yang ketat atas kondisi eksperimental, hasilnya mungkin tidak selalu mewakili bagaimana suatu zat akan bereaksi di dalam organisme hidup, karena sistem in vitro tidak mereplikasi kompleksitas interaksi dalam tubuh.
- 2) Tidak menggambarkan efek sistemik: Uji in vitro tidak dapat sepenuhnya memodelkan efek sistemik atau interaksi antara organ dalam organisme hidup. Sebagai contoh, penyerapan obat, distribusi, metabolisme, dan ekskresi zat mungkin tidak dapat diuji dengan baik di luar tubuh organisme.

#### **Uji In Vivo**

Uji in vivo adalah jenis pengujian ilmiah yang dilakukan di dalam organisme hidup, baik pada hewan maupun manusia. Istilah "in vivo" berasal dari bahasa Latin yang berarti "di dalam kehidupan," dan merujuk pada eksperimen yang dilakukan di dalam tubuh organisme. Berbeda dengan uji in vitro, yang dilakukan di luar organisme (misalnya dalam cawan petri atau tabung reaksi), uji in vivo melibatkan keseluruhan makhluk hidup untuk

meneliti bagaimana suatu intervensi, senyawa, atau fenomena biologis berinteraksi dengan sistem kompleks tubuh (Mattes, 2020).

#### Karakteristik Uji In Vivo

- 1) Dilakukan dalam organisme hidup: Uji in vivo melibatkan seluruh tubuh hewan atau manusia, yang mencakup semua interaksi biologis kompleks antarorgan dan sistem. Ini memungkinkan pengujian dalam konteks nyata dari sistem biologis yang berfungsi secara utuh, seperti sistem kekebalan tubuh, metabolisme, atau sirkulasi darah.
- 2) Efek sistemik dapat dipelajari: Karena dilakukan di dalam organisme, uji in vivo memungkinkan peneliti untuk mengamati bagaimana zat atau perlakuan tertentu mempengaruhi seluruh organisme, tidak hanya satu sel atau jaringan saja. Misalnya, uji in vivo bisa menunjukkan bagaimana obat didistribusikan di seluruh tubuh, bagaimana ia dimetabolisme, serta bagaimana toksisitasnya terhadap organ-organ yang berbeda.
- 3) Pengujian skala biologis penuh: Eksperimen in vivo dapat memodelkan kondisi kehidupan nyata yang lebih kompleks, seperti penyakit, gangguan genetik, atau respon imun, yang tidak dapat direplikasi secara memadai dalam uji in vitro. Ini termasuk kemampuan untuk mempelajari efek zat atau perlakuan selama periode waktu yang lama (Shiba et al., 2022).

#### Contoh Penerapan Uji In Vivo

- 1) Pengembangan obat: Uji in vivo sangat penting dalam pengembangan obat. Sebelum obat bisa diujicobakan pada manusia, obat tersebut biasanya diuji pada hewan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitasnya. Pada tahap ini, uji in vivo akan menilai efek obat pada tubuh secara keseluruhan, termasuk toksisitasnya, cara tubuh memetabolisme obat, dan efek sampingnya.

- 2) Uji vaksin: Uji vaksin biasanya melibatkan uji in vivo untuk mengevaluasi respon imun organisme terhadap vaksin. Dalam uji ini, hewan atau manusia diberikan vaksin, kemudian peneliti mengamati apakah organisme tersebut membentuk respon imun yang efektif terhadap agen penyakit yang menjadi target vaksin.
- 3) Penelitian kanker: Uji in vivo digunakan untuk mempelajari perkembangan kanker dan pengujian terapi antikanker. Sel tumor dapat ditanamkan pada hewan model (seperti tikus) untuk mengevaluasi apakah obat atau terapi tertentu dapat menghambat pertumbuhan tumor dalam tubuh yang hidup.
- 4) Uji toksisitas: Uji in vivo dilakukan untuk menilai keamanan bahan kimia atau obat baru. Melalui uji ini, peneliti dapat melihat efek samping yang muncul pada organ-organ penting seperti hati, ginjal, jantung, serta mempelajari efek jangka panjang dari paparan zat tersebut.

#### Keuntungan Uji In Vivo

- 1) Kompleksitas biologis nyata: Uji in vivo menawarkan gambaran lebih akurat tentang bagaimana tubuh organisme bereaksi terhadap zat atau kondisi tertentu, termasuk efek yang muncul akibat interaksi antara berbagai organ, jaringan, dan sistem tubuh yang berbeda. Ini menjadikan uji in vivo metode yang lebih representatif untuk penelitian medis dan farmasi.
- 2) Pengamatan efek sistemik dan kronis: Uji in vivo memungkinkan peneliti untuk mempelajari efek yang muncul di berbagai bagian tubuh, termasuk efek jangka panjang dan kronis. Misalnya, uji ini bisa membantu menilai bagaimana obat tertentu mempengaruhi fungsi hati, ginjal, dan organ lainnya dalam jangka waktu yang lebih lama.

- 3) Relevansi klinis lebih tinggi: Karena dilakukan dalam organisme utuh, uji in vivo sering kali lebih relevan bagi manusia jika dibandingkan dengan uji in vitro. Hasil dari uji in vivo pada hewan sering kali digunakan sebagai dasar untuk memprediksi bagaimana respons manusia dalam uji klinis.
- 4) Studi interaksi biologis kompleks: Uji in vivo memungkinkan peneliti untuk mempelajari interaksi biologis yang kompleks, seperti bagaimana tubuh merespons infeksi, bagaimana sel-sel sistem kekebalan tubuh berkomunikasi, dan bagaimana sistem endokrin berfungsi dalam kondisi stres.

#### Keterbatasan Uji In Vivo

- 1) Biaya dan waktu yang lebih besar: Uji in vivo sering kali lebih mahal dan memakan waktu dibandingkan dengan uji in vitro. Pengujian ini membutuhkan perawatan hewan percobaan, pengawasan yang ketat, dan memerlukan periode waktu yang lama untuk mendapatkan hasil.
- 2) Keterbatasan dalam ekstrapolasi ke manusia: Meskipun uji in vivo memberikan gambaran yang lebih lengkap tentang efek suatu zat, hasil dari uji pada hewan tidak selalu sepenuhnya mencerminkan apa yang terjadi pada manusia. Perbedaan biologis antara spesies dapat menyebabkan reaksi yang berbeda, sehingga hasil pada hewan tidak selalu dapat diterapkan langsung pada manusia.
- 3) Masalah etika: Penggunaan hewan dalam uji in vivo memunculkan kekhawatiran etika, terutama terkait dengan rasa sakit, penderitaan, atau pengorbanan hewan. Hal ini telah mendorong penerapan prinsip 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*), yaitu mengganti uji hewan dengan alternatif, mengurangi jumlah hewan yang digunakan, serta meningkatkan kondisi perawatan hewan selama penelitian (McConnell, 1995).

## Prinsip 3R dalam Uji In Vivo

Untuk mengatasi masalah etika, Prinsip 3R digunakan secara luas dalam penelitian in vivo:

- 1) *Replacement* (Penggantian): Mencari cara untuk mengganti penggunaan hewan dengan metode alternatif seperti uji in vitro atau pemodelan komputer jika memungkinkan.
- 2) *Reduction* (Pengurangan): Mengurangi jumlah hewan yang digunakan dalam penelitian sambil tetap menjaga validitas hasil ilmiah.
- 3) *Refinement* (Penyempurnaan): Memastikan hewan yang digunakan mendapatkan perawatan terbaik dan mengurangi rasa sakit atau penderitaan yang dialami selama penelitian.

## **Uji Klinis**

Uji klinis adalah proses penelitian yang melibatkan pengujian obat, terapi, pada manusia untuk menilai keamanan, efektivitas, dan efek sampingnya. Uji klinis merupakan bagian penting dalam pengembangan obat dan terapi medis, yang bertujuan untuk memastikan bahwa intervensi baru tersebut aman dan bermanfaat sebelum diizinkan untuk digunakan secara luas dalam praktik klinis. Proses uji klinis biasanya dibagi menjadi beberapa fase yang masing-masing memiliki tujuan spesifik.

### Tujuan Uji Klinis

- 1) Menilai keamanan: Uji klinis dilakukan untuk mengevaluasi apakah suatu obat atau terapi baru aman untuk digunakan oleh manusia. Ini mencakup penilaian terhadap efek samping yang mungkin terjadi, potensi bahaya, serta dosis yang aman.
- 2) Menilai efektivitas: Uji klinis bertujuan untuk menentukan apakah obat atau terapi yang diuji memberikan manfaat yang diharapkan. Ini

termasuk pengujian apakah obat atau terapi tersebut efektif dalam mengobati atau mencegah suatu penyakit.

- 3) Mengetahui interaksi: Uji klinis juga dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara obat yang sedang diuji dengan obat lain, serta bagaimana obat tersebut dimetabolisme dalam tubuh.
- 4) Mengumpulkan data tentang dosis: Uji klinis membantu menentukan dosis optimal dari obat atau terapi yang diuji, yaitu dosis yang memberikan manfaat maksimal dengan risiko efek samping yang minimal.
- 5) Meningkatkan standar perawatan: Dengan adanya uji klinis, terapi atau intervensi baru yang lebih baik dapat ditemukan, yang akhirnya meningkatkan standar perawatan bagi pasien.

### Tahapan Uji Klinis

Uji klinis biasanya dibagi menjadi empat fase utama, dengan masing-masing fase bertujuan untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan spesifik terkait keamanan dan efektivitas obat atau terapi.

#### Fase 1: Uji Keamanan Awal

- Tujuan: Mengevaluasi keamanan dan menentukan dosis yang tepat.
- Subjek: Fase ini biasanya melibatkan sekelompok kecil sukarelawan sehat (20–100 orang) atau pasien dengan penyakit yang relevan.
- Fokus: Mengidentifikasi efek samping yang paling umum, mempelajari bagaimana obat diproses oleh tubuh (farmakokinetik dan farmakodinamik), serta menemukan dosis yang aman untuk pengujian lebih lanjut.
- Durasi: Beberapa bulan.

### Fase 2: Uji Efektivitas

- Tujuan: Menilai efektivitas obat atau terapi, serta terus memantau efek samping.
- Subjek: Fase ini melibatkan jumlah peserta yang lebih besar, biasanya antara 100 hingga 300 pasien dengan kondisi atau penyakit yang menjadi target.
- Fokus: Menguji apakah obat tersebut efektif dalam mengobati kondisi tertentu dan memastikan dosis yang aman dan efektif. Fase ini juga mengevaluasi efek samping yang mungkin terjadi.
- Durasi: Beberapa bulan hingga dua tahun.

### Fase 3: Uji Efikasi pada Skala Besar

- Tujuan: Menilai efektivitas dan keamanan pada populasi yang lebih luas dan lebih beragam, serta membandingkannya dengan standar pengobatan yang ada.
- Subjek: Biasanya melibatkan ribuan pasien (300–3.000 atau lebih) yang tersebar di berbagai lokasi penelitian.
- Fokus: Mengkonfirmasi efektivitas obat atau terapi dalam populasi yang lebih besar dan lebih heterogen, serta terus memantau efek samping. Hasil dari fase ini biasanya digunakan untuk mendukung persetujuan obat oleh badan regulator seperti BPOM di Indonesia atau FDA di Amerika Serikat.
- Durasi: Beberapa tahun.

### Fase 4: Uji Pasca-Persetujuan (*Post-Marketing Surveillance*)

- Tujuan: Memantau keamanan dan efektivitas jangka panjang setelah obat atau terapi diizinkan untuk digunakan oleh publik.
- Subjek: Melibatkan populasi yang sangat besar (ribuan hingga jutaan pengguna).

- Fokus: Mengidentifikasi efek samping yang jarang terjadi yang mungkin tidak terdeteksi selama fase uji klinis sebelumnya, memonitor keamanan jangka panjang, dan mengevaluasi bagaimana obat berfungsi dalam kondisi klinis sebenarnya.
- Durasi: Berkelanjutan setelah obat di pasaran.

### Desain Uji Klinis

Uji klinis memiliki beberapa desain yang dirancang untuk memastikan bahwa hasil yang diperoleh valid dan dapat dipercaya. Desain umum meliputi:

- 1) *Randomized Controlled Trial (RCT)*: Peserta uji klinis dibagi secara acak ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok yang menerima intervensi (kelompok eksperimen) dan kelompok yang tidak menerima intervensi atau menerima plasebo (kelompok kontrol). Metode ini bertujuan untuk meminimalkan bias dan memberikan hasil yang lebih objektif.
- 2) *Double-Blind*: Dalam uji klinis double-blind, baik peserta maupun peneliti tidak tahu kelompok mana yang menerima intervensi atau plasebo. Ini dilakukan untuk menghindari bias baik dari peneliti maupun peserta.
- 3) *Placebo-Controlled*: Beberapa uji klinis menggunakan plasebo (obat palsu tanpa zat aktif) sebagai kontrol untuk membandingkan efektivitas obat atau terapi yang diuji. Jika obat atau terapi menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo, maka dapat disimpulkan bahwa intervensi tersebut efektif.
- 4) *Crossover*: Dalam desain crossover, setiap peserta menerima kedua perlakuan (intervensi dan kontrol) pada waktu yang berbeda, memungkinkan setiap peserta berfungsi sebagai kontrol untuk dirinya

sendiri. Desain ini membantu mengurangi variabilitas antarindividu (Samala et al., 2022)

### Pentingnya *Informed Consent* dalam Uji Klinis

Salah satu komponen paling penting dalam uji klinis adalah *informed consent* atau persetujuan yang diinformasikan. Peserta uji klinis harus diberi informasi lengkap mengenai:

- Tujuan penelitian.
- Risiko dan manfaat yang mungkin timbul.
- Prosedur yang akan diikuti.
- Hak untuk berhenti kapan saja tanpa konsekuensi negatif.

Informed consent memastikan bahwa peserta secara sukarela terlibat dalam uji klinis dan memahami sepenuhnya apa yang akan terjadi selama penelitian (*Clinical Testing Framework: Guide to Collaborate Legally and Ethically*, n.d.)

### Regulasi dan Etika Uji Klinis

Uji klinis diatur oleh berbagai badan pengawas di setiap negara, seperti BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) di Indonesia, FDA (*Food and Drug Administration*) di Amerika Serikat, atau EMA (*European Medicines Agency*) di Eropa. Regulasi ini memastikan bahwa uji klinis dilakukan dengan standar etika yang tinggi, seperti yang tercantum dalam Deklarasi Helsinki, sebuah dokumen internasional yang mengatur etika penelitian biomedis yang melibatkan manusia.

### Manfaat dan Risiko Uji Klinis

#### Manfaat:

1. Kemajuan dalam perawatan kesehatan: Uji klinis membantu mengembangkan perawatan baru dan lebih baik untuk berbagai penyakit.

2. Akses ke pengobatan eksperimental: Partisipan mungkin mendapatkan akses ke pengobatan baru yang belum tersedia secara luas.
3. Kontribusi ilmiah: Peserta berkontribusi pada pengetahuan medis yang dapat membantu orang lain di masa depan.

Risiko:

1. Efek samping: Obat atau terapi yang diuji mungkin menyebabkan efek samping yang tidak diharapkan atau belum diketahui.
2. Efektivitas yang tidak pasti: Terapi eksperimental mungkin tidak seefektif yang diharapkan.
3. Waktu dan komitmen: Partisipasi dalam uji klinis sering kali memerlukan komitmen waktu yang signifikan dan mungkin melibatkan kunjungan rumah sakit yang sering (Aguilera et al., 2020)

### **Ethical Clearance**

*Ethical clearance* adalah persetujuan formal yang diberikan oleh komite etik atau lembaga yang berwenang untuk memastikan bahwa suatu penelitian yang melibatkan manusia, hewan, atau lingkungan dilakukan sesuai dengan prinsip-prinsip etika yang berlaku. *Ethical clearance* diperlukan untuk melindungi hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek penelitian, serta memastikan bahwa penelitian dilakukan dengan standar yang bertanggung jawab dan menghormati nilai-nilai moral dan hukum.

Tujuan *Ethical Clearance*

- 1) Melindungi subjek penelitian: *Ethical clearance* berfungsi untuk memastikan bahwa subjek penelitian, baik manusia maupun hewan, diperlakukan dengan hormat dan bermartabat. Ini mencakup perlindungan dari potensi bahaya fisik, psikologis, sosial, atau ekonomi yang mungkin timbul akibat partisipasi dalam penelitian.

- 2) Mencegah pelanggaran etika: Penelitian yang tidak terkontrol dapat menimbulkan risiko terhadap subjek penelitian atau lingkungan. Ethical clearance mencegah penelitian yang merugikan atau yang mengabaikan standar moral yang tinggi, seperti penelitian yang memanipulasi data atau tidak menghormati privasi partisipan.
- 3) Memastikan kepatuhan hukum: Selain etika, penelitian harus mematuhi regulasi lokal, nasional, dan internasional yang mengatur hak subjek penelitian dan cara penelitian dilakukan. Misalnya, penelitian klinis di banyak negara diatur oleh undang-undang yang memastikan bahwa peneliti memperoleh informed consent (persetujuan yang diinformasikan) dari partisipan sebelum mereka dilibatkan dalam penelitian.
- 4) Mempromosikan tanggung jawab sosial: Ethical clearance membantu memastikan bahwa penelitian dilakukan dengan pertimbangan dampak sosial yang lebih luas, termasuk bagaimana hasil penelitian dapat mempengaruhi masyarakat secara keseluruhan (Yank & Drummond, 2015)

#### Prinsip-Prinsip Utama dalam *Ethical Clearance*

*Ethical clearance* mengacu pada sejumlah prinsip etika yang diakui secara internasional, terutama dalam penelitian biomedis, sosial, dan lingkungan.

Beberapa prinsip utama tersebut adalah:

- 1) *Beneficence* (Kebermanfaatan): Penelitian harus memberikan manfaat yang nyata, baik secara langsung kepada partisipan maupun kepada masyarakat secara umum. Manfaat dari penelitian harus lebih besar daripada risiko yang ditimbulkan.
- 2) *Non-maleficence* (Tidak Membahayakan): Prinsip ini mengharuskan peneliti untuk menghindari menyebabkan kerugian atau bahaya bagi subjek penelitian. Risiko harus diminimalkan, dan peneliti harus

memastikan bahwa penelitian mereka tidak menimbulkan dampak negatif yang tidak perlu.

- 3) *Autonomy* (Otonomi): Prinsip ini menekankan bahwa partisipan harus diberi kebebasan untuk membuat keputusan yang sepenuhnya diinformasikan mengenai partisipasi mereka dalam penelitian. Hal ini tercermin dalam persyaratan untuk mendapatkan informed consent, di mana subjek penelitian diberi informasi lengkap mengenai tujuan, metode, manfaat, risiko, dan hak mereka untuk berhenti kapan saja tanpa konsekuensi negatif.
- 4) *Justice* (Keadilan): Penelitian harus dilakukan dengan cara yang adil dan tidak diskriminatif. Semua kelompok masyarakat harus memiliki akses yang sama untuk berpartisipasi dalam penelitian, dan distribusi manfaat serta risiko penelitian harus adil. Keadilan juga berarti bahwa kelompok rentan, seperti anak-anak, orang tua, atau populasi berpenghasilan rendah, tidak boleh dieksploitasi dalam penelitian.
- 5) *Confidentiality* (Kerahasiaan): Data dan informasi pribadi yang dikumpulkan dari subjek penelitian harus dirahasiakan. Peneliti wajib menjaga privasi partisipan, serta memastikan bahwa informasi sensitif tidak disalahgunakan atau diakses tanpa izin.

#### Proses Pengajuan *Ethical Clearance*

Proses pengajuan *ethical clearance* biasanya melibatkan beberapa langkah, tergantung pada jenis penelitian yang dilakukan dan regulasi yang berlaku di negara atau lembaga tempat penelitian dilakukan. Berikut adalah langkah-langkah umum dalam pengajuan *ethical clearance*:

- 1) Mempersiapkan proposal penelitian: Peneliti harus menyiapkan proposal penelitian yang merinci tujuan, metode, desain penelitian, subjek penelitian, potensi manfaat dan risiko, serta rencana untuk memperoleh informed consent. Proposal ini juga harus mencakup

bagaimana data akan dikumpulkan, dianalisis, dan dijaga kerahasiaannya.

- 2) Mengajukan proposal ke komite etik: Proposal kemudian diajukan ke komite etik penelitian atau *institutional review board* (IRB). Komite ini bertanggung jawab untuk meninjau proposal dan menentukan apakah penelitian mematuhi prinsip-prinsip etika yang diperlukan.
- 3) Tinjauan oleh komite etik: Komite etik akan meninjau proposal dengan fokus pada aspek-aspek seperti risiko yang mungkin dihadapi subjek penelitian, perlindungan terhadap kelompok rentan, keseimbangan antara risiko dan manfaat, dan prosedur informed consent. Mereka juga menilai apakah langkah-langkah yang direncanakan untuk menjaga kerahasiaan data sudah memadai.
- 4) Pemberian clearance: Setelah peninjauan, komite etik akan memberikan salah satu dari beberapa kemungkinan keputusan:
  - Disetujui tanpa revisi: Penelitian dapat dilanjutkan seperti yang diusulkan.
  - Disetujui dengan revisi: Peneliti perlu melakukan beberapa perubahan pada proposal sebelum mendapat persetujuan akhir.
  - Ditunda: Komite mungkin memerlukan informasi tambahan atau klarifikasi sebelum memberikan persetujuan.
  - Ditolak: Penelitian dianggap tidak memenuhi standar etika dan tidak diizinkan untuk dilanjutkan.
- 5) Monitoring dan pelaporan: Setelah mendapatkan clearance, penelitian masih dapat diawasi oleh komite etik, terutama jika ada perubahan signifikan dalam metode penelitian atau jika terjadi insiden yang melibatkan subjek penelitian. Peneliti biasanya diharuskan untuk memberikan laporan berkala kepada komite.

### *Ethical Clearance* dalam Penelitian pada Manusia

Penelitian yang melibatkan manusia memiliki tantangan etis yang paling signifikan. *Ethical clearance* untuk penelitian manusia harus memastikan bahwa partisipan dilindungi dari risiko yang tidak perlu dan bahwa hak-hak mereka dihormati. Beberapa aspek penting yang diperhatikan adalah:

1. *Informed consent*: Subjek penelitian harus memberikan persetujuan yang diinformasikan secara penuh sebelum berpartisipasi. Mereka harus mengetahui tujuan penelitian, risiko yang mungkin terjadi, dan hak mereka untuk mundur dari penelitian kapan saja.
2. Perlindungan kelompok rentan: Penelitian yang melibatkan anak-anak, orang lanjut usia, penyandang disabilitas, atau kelompok sosial-ekonomi rendah memerlukan perhatian khusus. Mereka dianggap lebih rentan terhadap eksploitasi, sehingga perlindungan tambahan harus diberikan.
3. Risiko dan manfaat: Komite etika akan menilai apakah manfaat potensial dari penelitian bagi partisipan atau masyarakat lebih besar daripada risiko yang mungkin dihadapi partisipan.

## **BAB VI**

### **EFEK SAMPING BEBERAPA PRODUK KOSMETIK**

Kosmetik yang tersedia di pasaran saat ini dibuat dari berbagai jenis bahan dan diproses dengan beragam cara. Berdasarkan bahan yang digunakan dan metode pembuatannya, kosmetik dapat dikelompokkan menjadi dua kategori utama, yaitu kosmetik tradisional dan kosmetik modern. Kosmetik tradisional adalah kosmetik alamiah atau kosmetik asli yang dapat dibuat sendiri langsung dari bahan-bahan segar atau yang telah dikeringkan, buah-buahan dan tanam-tanaman disekitar kita. Kosmetik modern adalah kosmetik yang diproduksi secara pabrik (laboratorium), dimana telah dicampur dengan zat-zat kimia untuk mengawetkan kosmetik tersebut agar tahan lama, sehingga tidak cepat rusak (Pangaribuan, 2017).

Maida et al (2021) telah melakukan penelitian mengenai dampak pemakaian kosmetik racikan pemutih wajah terhadap kesehatan kulit sekelompok ibu-ibu. Hasil penelitian tersebut melaporkan responden dengan berbagai jenis kulit, seperti berminyak, kombinasi, kering, sensitif, dan normal, mengungkapkan bahwa penggunaan kosmetik pemutih wajah racikan memberikan efek positif, di mana hasilnya terlihat cepat. Menurut mereka, kulit wajah mengalami pengelupasan dan bersisik, yang kemudian digantikan oleh sel kulit baru, sesuai harapan. Namun, mereka juga melaporkan efek negatif, seperti kulit terasa perih, gatal, dan muncul kemerahan, yang menyebabkan kulit tampak lebih tipis. Ini menunjukkan bahwa kosmetik pemutih wajah racikan tersebut meresap dengan cepat ke dalam kulit. Sedangkan untuk perubahan warna kulit, semua responden menyatakan bahwa pada awal penggunaan kosmetik pemutih wajah racikan, kulit mereka terlihat bersih dan lebih putih. Namun, setelah beberapa hari penggunaan, kulit wajah menjadi kusam dan memerah, serta muncul masalah baru pada wajah. Selain itu, responden juga mengungkapkan bahwa kulit

wajah sebaiknya tidak langsung terpapar sinar matahari setelah penggunaan kosmetik tersebut karena dapat menyebabkan iritasi, kemerahan, dan rasa perih yang intens. Dalam penelitian juga melaporkan bahwa responden ibu-ibu RT dengan jenis kulit normal, kombinasi, sensitif, dan kering menyatakan bahwa meskipun kosmetik pemutih wajah awalnya mampu membuat kulit tampak putih dan bersih dalam waktu singkat, penggunaan dalam beberapa hari hingga bulan dapat menimbulkan efek negatif. Efek tersebut meliputi iritasi, pengelupasan kulit, munculnya jerawat dan flek, hiperpigmentasi, serta penipisan kulit. Dari enam responden, tiga di antaranya, yang memiliki kulit kombinasi, kering, dan normal, mengungkapkan bahwa kosmetik pemutih wajah racikan memiliki aroma yang bervariasi, seperti tajam, harum, dan menyengat. Bentuk kosmetik ini ada yang padat dan cair, namun produk cair yang beraroma sangat menyengat paling sering digunakan sebagai pembersih wajah, menyebabkan rasa kurang nyaman bagi responden. Meskipun demikian, karena melihat hasil positif pada orang lain yang telah berhasil mendapatkan kulit putih, ibu-ibu rumah tangga tetap tertarik dan bersedia menggunakannya (Maida & Yulianti, 2021).

Dari laporan penelitian yang disampaikan oleh Herlina (2019) mengenai pengaruh pengetahuan dan penggunaan kosmetik pemutih terhadap kulit wajah pada mahasiswa di salah satu institusi perguruan tinggi. Dari hasil wawancara dengan mahasiswa mengenai dampak penggunaan kosmetik pemutih menunjukkan bahwa beberapa mahasiswa mengalami iritasi, sensasi panas di wajah, kemerahan, dan pengelupasan kulit akibat penggunaan produk pemutih, baik yang dijual di pasaran maupun yang direkomendasikan oleh dokter kecantikan. Keinginan untuk tampil lebih cantik secara berlebihan dan salah pengertian mengenai fungsi kosmetik seringkali mengakibatkan kesalahan dalam memilih dan menggunakan produk tanpa mempertimbangkan kondisi kulit dan faktor lingkungan.

Akibatnya, hasil yang diharapkan tidak memberikan kulit yang sehat dan cantik, melainkan menyebabkan berbagai masalah kulit yang diakibatkan oleh penggunaan kosmetik tersebut (Herlina, 2019).

Gaya hidup masyarakat saat ini, baik di perkotaan maupun pedesaan, tidak hanya mempengaruhi remaja, tetapi juga orang dewasa. Kondisi ini mendorong produsen kosmetik untuk berlomba-lomba mempromosikan produk mereka, terutama melalui iklan.

Banyaknya kosmetik pemutih yang berbahaya dapat menyebabkan kulit wajah mengelupas dan menipis, yang mengakibatkan kulit menjadi lebih sensitif. Kondisi ini disebabkan oleh lapisan kulit yang tipis, yang dekat dengan saraf dan pembuluh darah. Penggunaan zat ini dalam jangka pendek dapat memicu reaksi kemerahan, iritasi, dan sensasi terbakar, karena kulit kehilangan lapisan-lapisan pelindungnya akibat proses pengelupasan.

Berbagai produk pemutih, baik untuk wajah maupun campuran body lotion racikan, banyak yang termasuk dalam daftar kosmetik yang dilarang peredarannya oleh BPOM karena mengandung zat kimia berbahaya yang dapat merugikan kesehatan, baik bagi kulit maupun organ tubuh lainnya. Oleh karena itu, tidak mengherankan jika produk-produk ini tidak diiklankan dan tidak dijual di pasar modern, seperti mal, di mana produk harus melalui pemeriksaan mutu sebelum diperdagangkan. Sebaliknya, produk pemutih ini sering ditemukan di pasar tradisional dan kios kosmetik setempat, sehingga mudah diakses oleh konsumen.

Meskipun ada banyak razia terhadap berbagai merek kosmetik yang dinyatakan berbahaya, penjualan produk ini masih berlangsung, kadang dilakukan secara sembunyi-sembunyi. Ironisnya, banyak pengguna yang menyadari bahwa kosmetik tersebut berbahaya dan dilarang peredarannya, namun keinginan kuat untuk memiliki kulit putih membuat mereka

mengabaikan berbagai risiko yang mungkin timbul akibat penggunaan pemutih kulit berbahan kimia tersebut (Herlina, 2019).

Lestari et al (2019) juga telah melakukan penelitian mengenai gambaran penggunaan kosmetik krim wajah dengan kejadian iritasi kulit pada sejumlah mahasiswi di suatu Universitas. Populasi dalam penelitian ini terdiri dari 239 mahasiswi dengan teknik pengambilan sampel menggunakan metode purposive sampling, dengan sampel sebanyak 148 responden. Hasil penelitian menunjukkan bahwa frekuensi penggunaan krim wajah satu kali sehari menyebabkan iritasi pada 11 responden (26,8%), sedangkan penggunaan dua kali atau lebih per hari menyebabkan iritasi pada 51 responden (47,7%). Berdasarkan durasi penggunaan, iritasi terjadi pada 46 responden (48,9%) yang menggunakan krim wajah kurang dari 6 bulan, sementara 16 responden (29,6%) yang menggunakannya selama 6 bulan atau lebih mengalami iritasi. Dari penelitian tersebut Penggunaan krim wajah yang tidak tepat dapat menyebabkan efek samping, seperti iritasi, kemerahan, dan lebam pada kulit. Orang dengan kulit yang sangat sensitif dapat segera merasakan dampak dari efek samping ini. Iritasi kulit adalah reaksi yang bisa menyebabkan kerusakan kulit, yang biasanya disebabkan oleh bahan kimia yang terkandung dalam produk kosmetik (I. A. Lestari et al., 2022).

Peregrigno et al (2011) telah melakukan penelitian menghitung tingkat merkuri dalam krim pencerah kulit produk lokal Meksiko. Sebanyak 16 krim pemutih kulit dianalisis untuk mengetahui kandungan merkurnya. Nama produk tersebut adalah POND'S Clarant B3 whitening cream, LUPITA cleansing cream, AVON whitening cream, CONCHA NACAR bleaching cream, WHITE SECRET whitening cream, BELLA AURORA whitening cream, VITA NATURA whitening cream, BONAPIEL whitening cream, FOREVER YOUNG bleaching, TONICO X whitening cream, SOMAR ROLF whitening night cream, MYRYAM whitening night cream, ARAMBULA bleaching cream,

CREMA X whitening cream dan MILAGRO whitening cream. Semua merek krim pemutih yang tersedia di apotek dan toko alat kecantikan di pasar lokal Chihuahua. Dari penelitian didapatkan hasil analisis merkuri dalam krim pemutih wajah menunjukkan bahwa kandungan merkuri pada sepuluh krim yang diuji berada di bawah batas deteksi metode CV-AAS (0,005 ppm). Namun, pada enam krim lainnya, kadar merkuri berkisar antara 878 hingga 36.000 ppm, yang sangat tinggi dan berpotensi menimbulkan risiko kesehatan serius. Konsentrasi ini lebih dari enam kali lipat dibandingkan dengan laporan-laporan peneliti lainnya. Produksi krim dengan kadar merkuri tinggi umumnya dilakukan di Meksiko, kecuali untuk "krim pemutih Drula" yang diproduksi di Jerman. Kandungan merkuri tertinggi ditemukan dalam krim "Milagro" dan "X", yang asal-usulnya tidak diketahui. Label "Milagro" mencantumkan bahwa produk tersebut berasal dari Meksiko, namun informasi mengenai produsen dan alamat tidak diberikan (Peregrino et al., 2011).

## **BAB VII**

### **TANTANGAN PENGEMBANGAN PRODUK ANTI PENUAAN BERBAHAN DASAR HERBAL INDONESIA**

#### **7.1 Pengembangan Produk Anti Penuaan yang Lebih Inovatif**

*Anti-aging* (anti penuaan) adalah perawatan kecantikan yang bertujuan untuk mengurangi kerutan, garis halus, dan kulit yang mengendur. Biasanya perawatan ini diterapkan pada area tubuh yang paling rentan menunjukkan tanda-tanda penuaan dini, seperti wajah, leher, dan tangan. Bergantung pada tingkat penuaan kulit, pilihan perawatan anti-aging dapat bervariasi mulai dari produk yang dijual bebas, seperti krim dan losion, hingga suntikan botox atau prosedur bedah yang lebih invasif, seperti facelift. Setiap pilihan membawa risiko tersendiri, sehingga sangat penting bagi pasien untuk berkonsultasi secara menyeluruh dengan dokter spesialis kulit dan anti-aging sebelum memilih jenis perawatan (Chandra, 2024).

Dalam beberapa dekade terakhir, industri kecantikan dan perawatan kulit telah mengalami perkembangan pesat, terutama di bidang anti-aging. Seiring bertambahnya kesadaran akan kesehatan kulit dan keinginan untuk memperlambat proses penuaan, muncul kebutuhan untuk inovasi yang lebih maju. Prospek masa depan pengembangan produk anti-aging sangat menjanjikan dengan memanfaatkan teknologi modern dan pendekatan ilmiah yang lebih dalam. Berikut adalah beberapa arah inovasi yang kemungkinan besar akan membentuk lanskap masa depan produk anti-aging.

#### **Teknologi Sel Punca (*Stem Cell*) dan Terapi Genetik**

Penggunaan sel punca dan terapi genetik berpotensi menjadi terobosan besar dalam produk anti penuaan. Sel punca, yang memiliki kemampuan untuk meregenerasi dan memperbaiki jaringan kulit yang rusak, dapat

digunakan untuk meningkatkan elastisitas kulit, mengurangi kerutan, dan memperlambat tanda-tanda penuaan. Di masa depan, produk yang mengandung faktor pertumbuhan atau senyawa yang menstimulasi regenerasi sel mungkin akan menjadi andalan. Selain itu, terapi genetik dapat digunakan untuk memodifikasi ekspresi gen yang berkaitan dengan penuaan, memperlambat atau bahkan membalikkan proses penuaan pada tingkat molekuler (Chandra, 2024).

### **Nanoteknologi dalam Skincare**

Nanoteknologi telah mulai diterapkan dalam produk perawatan kulit, namun di masa depan, penggunaannya bisa jauh lebih luas dan efektif. Teknologi ini memungkinkan bahan aktif, seperti antioksidan, vitamin, dan peptida, untuk diserap lebih dalam ke dalam lapisan kulit. Nanopartikel dapat dirancang khusus untuk menargetkan sel-sel kulit yang mengalami kerusakan akibat penuaan, memberikan perawatan yang lebih tepat sasaran dan efisien. Dengan teknologi ini, produk anti-aging akan lebih mampu menembus lapisan kulit yang lebih dalam dan memberikan hasil yang lebih signifikan dalam waktu yang lebih singkat.

Keuntungan dari penggunaan nanomaterial pada produk kosmetik (nano kosmetik) adalah kosmetik menjadi lebih tahan lama dan stabil, dan juga pelepasan bahan aktif yang dapat dikontrol. Manfaat penggunaan nanomaterial dalam kosmetik salah satunya adalah penetrasi ke dalam kulit yang lebih efisien. Penggunaan nanomaterial dalam kosmetik juga dapat menimbulkan elemen warna baru, contohnya pada lipstik atau cat kuku. Selain itu, manfaat lainnya adalah transparansi (pada tabir surya) dan juga efek tahan lama (pada *make up*).

Produk anti penuaan merupakan salah satu produk yang banyak dikembangkan dengan teknologi nano. Retinoid merupakan pelopor sediaan

nano untuk anti penuaan. Di pasaran telah beredar sediaan nanosom pro retinol A untuk membantu mengurangi kerutan dan mengencangkan kulit. Mekanismenya melalui hiperplasia epidermal, perangsangan sintesis kolagen, hambatan matriks metaloproteinase yang memecah kolagen, dan memengaruhi melanogenesis sehingga mencerahkan dan memperbaiki tampilan kulit yang rusak (Angelia et al., 2019).

### **Produk yang Dipersonalisasi Berdasarkan DNA**

Di masa depan, personalisasi produk anti penuaan berdasarkan profil genetik individu akan menjadi lebih umum. Dengan analisis DNA, para ahli akan dapat memahami kebutuhan spesifik kulit seseorang dan merekomendasikan produk yang dirancang khusus untuk memerangi masalah penuaan yang unik bagi setiap individu. Misalnya, jika profil genetik menunjukkan kecenderungan kulit terhadap keriput atau pigmentasi, produk dengan bahan aktif yang dirancang untuk mengatasi masalah tersebut dapat dikembangkan. Personalisasi ini tidak hanya meningkatkan efektivitas perawatan, tetapi juga mengurangi risiko reaksi kulit yang tidak diinginkan (Markiewicz & Idowu, 2022).

### **Peptida dan Protein yang Lebih Canggih**

Penggunaan peptida dan protein dalam produk anti-aging telah terbukti efektif dalam merangsang produksi kolagen, elastin, dan memperbaiki struktur kulit. Inovasi di masa depan akan mengarah pada pengembangan peptida yang lebih stabil dan spesifik untuk menargetkan area penuaan tertentu. Dengan memanfaatkan bioteknologi, peptida baru bisa dirancang untuk meniru molekul alami tubuh yang mengatur proses peremajaan kulit. Hal ini akan membuat produk anti-aging semakin ampuh dalam mengatasi berbagai tanda penuaan (Ngoc et al., 2023)

### **Pengembangan Bahan Alami dan Berkelanjutan**

Seiring meningkatnya kesadaran akan lingkungan dan kesehatan, permintaan akan produk anti-aging berbasis bahan alami dan ramah lingkungan terus meningkat. Di masa depan, penelitian terhadap bahan-bahan alami yang lebih efisien, seperti tumbuhan dengan sifat antioksidan dan anti-inflamasi yang kuat, akan menjadi fokus utama. Selain itu, pengembangan bahan-bahan yang lebih berkelanjutan dan aman bagi lingkungan, tanpa mengorbankan efektivitas, akan menjadi salah satu prospek inovasi yang penting (Michalak, 2022)

### **Probiotik dan Mikrobioma Kulit**

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa keseimbangan mikrobioma kulit memainkan peran penting dalam kesehatan kulit dan proses penuaan. Di masa depan, produk anti-aging akan lebih banyak mengandung probiotik yang mendukung mikrobioma kulit yang sehat. Dengan menjaga keseimbangan bakteri baik di permukaan kulit, produk ini dapat mengurangi peradangan, meningkatkan elastisitas, dan memperbaiki tekstur kulit yang rusak akibat penuaan (Eisenstein, 2020).

### **Peran Suplemen Nutrisi Khusus Anti-Aging**

Inovasi di masa depan tidak hanya akan berkisar pada produk topikal, tetapi juga suplemen nutrisi yang dirancang khusus untuk melawan penuaan dari dalam. Kombinasi bahan aktif yang dapat memperbaiki DNA, mendukung produksi kolagen, dan melawan radikal bebas akan digunakan dalam suplemen yang diformulasikan secara ilmiah. Dengan pendekatan dari dalam dan luar ini, hasil yang didapatkan dalam memperlambat proses penuaan akan lebih signifikan (Gao et al., 2023).

## 7.2 Peran Indonesia sebagai Pusat Riset Tanaman Anti Penuaan

Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) dan *Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology* (KRIBB) melakukan riset bersama bioprospeksi tanaman obat Indonesia untuk khasiat kesehatan. Kepala Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional BRIN Sofa Fajriah mengatakan, kerja sama ini terlaksana dalam bentuk kegiatan eksplorasi, domestifikasi, hingga pemanfaatan tanaman obat itu sendiri. Dari kerjasama riset tersebut, hampir 2.000 koleksi tanaman obat telah dihasilkan. Saat ini, telah dikembangkan sepuluh tanaman obat unggulan Indonesia yang nantinya akan dikaji untuk pemanfaatan *antiacne*, antiinflamasi, dan antioksidan.

Kepala Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional juga menyampaikan bahwa banyak implementasi kegiatan yang akan dilakukan dari kerja sama tersebut. Mulai dari pengambilan spesimen, identifikasi jenis tanaman obat, penyiapan ekstrak spesimen, melakukan kegiatan penelitian laboratorium yang meliputi uji *in vitro* antipenuaan, sitotoksitas uji, dan uji *in vivo* antiinflamasi pada model hewan, melakukan peningkatan kapasitas, serta melakukan publikasi bersama.

Kepala Organisasi Riset Kesehatan BRIN NLP Indi Dharmayanti menegaskan, BRIN terus berkomitmen mendukung penelitian dan eksplorasi tanaman obat di Indonesia. Kerja sama ini berlangsung sejak 2008, dan diperbarui pada akhir 2023, sebagai acuan kegiatan kolaborasi riset di 2024. Kepala Organisasi Riset Kesehatan BRIN juga mengatakan bahwa kerjasama yang dilakukan meliputi koleksi tanaman obat pilihan, megaton laboratorium untuk penelitian tanaman obat Indonesia, peningkatan kapasitas periset dan pertukaran ilmuwan, termasuk kegiatan terkait pembuatan ekstrak masif tanaman *Ardisia humilis* dan *Ficus vilosa*.

Tahun 2024, terdapat kerja sama baru terkait penyakit infeksi, yaitu dengan *Infecius Research Center* di bawah KRIBB, sebagai bagian Asia Pasifik Infecius Shield.

Kerja sama internasional tersebut membutuhkan waktu dan upaya semua pihak yang terlibat, termasuk partisipasi peneliti dan dukungan pihak terkait. Selain itu, diharapkan kemitraan akan terus berkembang menghadirkan ide-ide baru untuk membantu masyarakat. President KRIBB Jang-Seong Kim menyatakan telah banyak kerja sama yang terjalin antara Indonesia dan Korea. Selanjutnya harapan akan lebih banyak kolaborasi riset yang dapat dilakukan terkait potensi biodiversitas Indonesia, sehingga berkontribusi meningkatkan manfaat tanaman obat di Indonesia (BRIN, 2024).

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abadías-Granado, I., Sánchez-Bernal, J., & Gilaberte, Y. (2021). The microbiome and aging. *Plastic and Aesthetic Research*, 8(5), 1–10. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.199>
- Abbas, G., Al-Harrasi, A. S., Hussain, H., Hussain, J., Rashid, R., & Choudhary, M. I. (2016). Antiglycation therapy: Discovery of promising antiglycation agents for the management of diabetic complications. *Pharmaceutical Biology*, 54(2), 198–206. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1028080>
- Aguilera, B., Degrazia, D., & Rid, A. (2020). Regulating international clinical research: An ethical framework for policy-makers. *BMJ Global Health*, 5(5), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002287>
- Agustina, R., Indrawati, D. T., & Masruhin, M. A. (2015). Aktivitas ekstrak daun salam. *Laboratorium Penelitian Dan Pengembangan FARMAKA TROPIS Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur*, 120–123.
- Aizah, S. (2020). Antioksidan Memperlambat Penuaan Dini Sel Manusia Siti Aizah Abstrak. *Prosiding Semnas Hayati IV*, 182–185.
- Alifah, D., & Susilawati, Y. (2018). Review Artikel: Potensi Tumbuhan Sebagai Anti Aging. *Farmaka*, 16, 582.
- Angelia, F., Louisa, M., & Linuwih Menaldi, S. (2019). TEKNOLOGI NANO DI BIDANG DERMATOLOGI KOSMETIK Tinjauan Pustaka. *Majalah Ilmiah Resmi Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit Dan Kelamin Indonesia*, 56(2), 92–98.
- Badan POM. (2015). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2015 tentang Persyaratan Teknis Kosmetika. *Regulation of Head of National Agency of Drug and Food Control of the Republic of Indonesia Number 19 Year 2015 The Technical Requirements of Cosmetics*.
- Badawi, A. M. (2012). Important Facts about Cancer Prevention. In *Imaging* (Issue February).
- Bocheva, G., Slominski, R. M., & Slominski, A. T. (2021). The impact of vitamin d on skin aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms22169097>

- BPOM. (2015). Badan pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia nomor 18 tahun 2015. *Farmakovigilans*, 53, 1689–1699.
- BPOM. (2023). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Pedoman Dokumen Informasi Produk Kosmetika. *Bpom*, 11, 1–16.
- BRIN. (2024). *BRIN-KRIBB Teliti Tanaman Obat Indonesia, Hasilkan 2.000 Koleksi Tanaman*. <https://www.brin.go.id/news/119131/brin-kribb-teliti-tanaman-obat-indonesia-hasilkan-2000-koleksi-tanaman>
- Chandra, I. A. (2024). ILMU ANTI-AGING MEDICINE DI KALANGAN GENERASI MUDA INDONESIA DAN KOREA SELATAN: PERBANDINGAN PERSPEKTIF BUDAYA DAN KESEHATAN. *JOURNAL SYNTAX IDEA*, 15(1), 37–48.
- Choi, E. H. (2019). Aging of the skin barrier. *Clinics in Dermatology*, 37(4), 336–345. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.009>
- Clinical Testing Framework: Guide to collaborate legally and ethically*. (n.d.).
- Divekar, P. A., Narayana, S., Divekar, B. A., Kumar, R., Gadratagi, B. G., Ray, A., Singh, A. K., Rani, V., Singh, V., Singh, A. K., Kumar, A., Singh, R. P., Meena, R. S., & Behera, T. K. (2022). Plant Secondary Metabolites as Defense Tools against Herbivores for Sustainable Crop Protection. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5). <https://doi.org/10.3390/ijms23052690>
- Dreher, F., & Maibach, H. (2001). Protective effects of topical antioxidants in humans. *Current Problems in Dermatology*, 29, 157–164. <https://doi.org/10.1159/000060664>
- Eisenstein, M. (2020). The skin microbiome. *Nature*, 588(7838), S209. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03523-7>
- Farahani, Z. K. (2021). The Effect of Extraction Method (Ultrasonic, Maceration, and Soxhlet) and Solvent Type on the Extraction Rate of Phenolic Compounds and Extraction Efficiency of *Arctium lappa* L. roots and *Polygonum aviculare* L. grass. *Food & Health*, 2021(2), 28–34.
- Fusco, D., Colloca, G., Lo Monaco, M. R., & Cesari, M. (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interventions in Aging*, 2(3), 377–387.

- Gao, L., Liu, X., Luo, X., Lou, X., Li, P., Li, X., & Liu, X. (2023). Antiaging effects of dietary supplements and natural products. *Frontiers in Pharmacology*, *14*(June), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1192714>
- Hachmo, Y., Hadanny, A., Mendelovic, S., Hillman, P., Shapira, E., Landau, G., Gattegno, H., Zrachya, A., Daniel-Kotovsky, M., Catalogna, M., Fishlev, G., Lang, E., Polak, N., Doenyas, K., Friedman, M., Zemel, Y., Bechor, Y., & Efrati, S. (2021). The effect of hyperbaric oxygen therapy on the pathophysiology of skin aging: a prospective clinical trial. *Aging*, *13*(22), 24500–24510. <https://doi.org/10.18632/aging.203701>
- Hadinata, E. A., Eva Monica, & Godeliva Adriani Hendra. (2022). Eksplorasi Bahan Alam Sebagai Kosmetik Guna Pencegahan Stres Oksidatif Pada Kulit Manusia: Literature Review. *SAINSBERTEK Jurnal Ilmiah Sains & Teknologi*, *2*(2).
- Haerani, A., Chaerunisa, A. Y., & Subranas, A. (2018). Artikel Tinjauan: Antioksidan untuk kulit. *Farmaka*, *16*, 135–151.
- Herlina, E. V. (2019). Influence Of Knowledge And Use Of Whitening Cosmetics On STIKes Persada Husada Indonesia Students' Facial Skin Abstrak. *Jurnal Persada Husada Indonesia*, *6*(20), 30–40.
- Huber, M., Rembiałkowska, E., Średnicka, D., Bügel, S., & Van De Vijver, L. P. L. (2011). Organic food and impact on human health: Assessing the status quo and prospects of research. *NJAS - Wageningen Journal of Life Sciences*, *58*(3–4), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.njas.2011.01.004>
- Jadoon, S., Karim, S., Asad, M. H. H. Bin, Akram, M. R., Kalsoom Khan, A., Malik, A., Chen, C., & Murtaza, G. (2015). Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human skin cell longetivity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2015*(Figure 1). <https://doi.org/10.1155/2015/709628>
- Jiratchayamaethasakul, C., Ding, Y., Hwang, O., Im, S. T., Jang, Y., Myung, S. W., Lee, J. M., Kim, H. S., Ko, S. C., & Lee, S. H. (2020). In vitro screening of elastase, collagenase, hyaluronidase, and tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of 22 halophyte plant extracts for novel cosmeceuticals. *Fisheries and Aquatic Sciences*, *23*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s41240-020-00149-8>
- Kacem, R. (2013). Phenolic compounds from medicinal plants as Natural anti-

- elastase products for the therapy of pulmonary emphysema. *Journal of Medicinal Plant Research*, 7(44), 3499–3507. <https://doi.org/10.5897/JMPR12.865>
- Karim, A. A., Azlan, A., Ismail, A., Hashim, P., Abd Gani, S. S., Zainudin, B. H., & Abdullah, N. A. (2014). and Tyrosinase Inhibitory Activities of Cocoa Pod Extract. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(381), 1–13.
- Kim, C. R., Kim, Y. M., Lee, M. K., Kim, I. H., Choi, Y. H., & Nam, T. J. (2017). Pyropia yezoensis peptide promotes collagen synthesis by activating the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in the human dermal fibroblast cell line Hs27. *International Journal of Molecular Medicine*, 39(1), 31–38. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2807>
- Krutmann, J., Schikowski, T., Morita, A., & Berneburg, M. (2021). Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(4), 1096–1103. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.011>
- Kumar, R. N. (2018). Phytochemical Characterization of Bioactive Compound from the Ensete superbum Seed Powder. *International Journal of Pure & Applied Bioscience*, 6(6), 635–643. <https://doi.org/10.18782/2320-7051.7187>
- Lee, H., Hong, Y., & Kim, M. (2021). Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22). <https://doi.org/10.3390/ijms222212489>
- Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology and Philosophy*, 35(5), 1–30. <https://doi.org/10.1007/s10539-020-09765-z>
- Lephart, E. D., & Naftolin, F. (2021). Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatology and Therapy*, 11(1), 53–69. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00468-7>
- Lestari, I. A., Septiyanti, & Sumiaty. (2022). Gambaran Penggunaan Kosmetik Krim Wajah Dengan Kejadian Iritasi Kulit Pada Mahasiswi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Muslim Indonesia Angkatan 2019. *Window of Public Health Journal*, 3(5), 877–888. <https://doi.org/10.33096/woph.v3i5.167>

- Lestari, U., Muhaimin, M., Chaerunisaa, A. Y., & Sujarwo, W. (2023). Anti-Aging Potential of Plants of the Anak Dalam Tribe, Jambi, Indonesia. *Pharmaceuticals*, *16*(9). <https://doi.org/10.3390/ph16091300>
- Li, X. (2015). Anti-aging cosmetics and its efficacy assessment methods. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, *87*(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/87/1/012043>
- Li, Z., Bai, X., Peng, T., Yi, X., Luo, L., Yang, J., Liu, J., Wang, Y., He, T., Wang, X., Zhu, H., Wang, H., Tao, K., Zheng, Z., Su, L., & Hu, D. (2020). New Insights Into the Skin Microbial Communities and Skin Aging. *Frontiers in Microbiology*, *11*(October), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.565549>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging Europe PMC Funders Group. *Cell*, *153*(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Low, E., Alimohammadiha, G., Smith, L. A., Costello, L. F., Przyborski, S. A., von Zglinicki, T., & Miwa, S. (2021). How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? *Ageing Research Reviews*, *71*(August), 101456. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101456>
- Lukitaningsih, E. (2014). BIOACTIVE COMPOUNDS IN BENGKOANG (*Pachyrhizus erosus*) AS ANTIOXIDANT AND TYROSINASE INHIBITING AGENTS. *Indonesian Journal of Pharmacy*, *25*(2), 68. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm25iss2pp68-75>
- Lustianah, T., Nurheni, A., Septiani, A. R., Srifitriani, E., Fatmawati, F., Haryadi, R., Azzahra, S. K., & Yuniarsih, N. (2023). Literature Riview: Serum Dari Berbagai Bahan Alam Yang Berpotensi Sebagai Antioksidan. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, *9*(17), 34–40.
- Maida, A. N., & Yulianti, R. (2021). Dampak Pemakaian Kosmetik Racikan Pemutih Wajah Terhadap Kesehatan Kulit pada Ibu-ibu di Kecamatan Pallangga Gowa The Impact of Using Whitening Cosmetics on Skin Health to Mothers in Pallangga Gowa District. *Journal HomeEc (P-ISSN: 1907-5081, E-ISSN: 2776-0081)*, *16*(1), 23–27.
- Markiewicz, E., & Idowu, O. C. (2022). Evaluation of Personalized Skincare Through in-silico Gene Interactive Networks and Cellular Responses to UVR and Oxidative Stress. *Clinical, Cosmetic and Investigational*

- Dermatology*, 15(October), 2221–2243.  
<https://doi.org/10.2147/CCID.S383790>
- Mattes, W. B. (2020). In vitro to in vivo translation. *Current Opinion in Toxicology*, 23–24, 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2020.09.001>
- McConnell, E. E. (1995). Advantages and limits of In vivo screening tests. *Annals of Occupational Hygiene*, 39(5), 727–735. <https://doi.org/10.1093/annhyg/39.5.727>
- McDaniel, D., Farris, P., & Valacchi, G. (2018). Atmospheric skin aging—Contributors and inhibitors. In *Journal of Cosmetic Dermatology* (Vol. 17, Issue 2, pp. 124–137). <https://doi.org/10.1111/jocd.12518>
- Michalak, M. (2022). Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):8–12. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 8–12.
- Mildawani, T. (2015). *Gerontologi Sebuah Pengantar* (Vol. 1).
- Momchev, P., Ciganović, P., Jug, M., Marguá, E., Jablan, J., & Končić, M. Z. (2020). Comparison of Maceration and Ultrasonication for Green Extraction of Phenolic Acids from *Echinacea purpurea* Aerial Parts. *Molecules*, 25(21). <https://doi.org/10.3390/molecules25215142>
- Natanael, G. I., Simorangkir, G. F., Purba, N. P., Putri, M., Tambunan, B., Amansyah, A., Nasution, A. N., & Kedokteran, F. (2021). Potential of Antioxidant and Anti-Elastase Extract of *Moringa Oleifera* Leaf on Antiaging. *Jurnal Keperawatan Priority*, 4(1), 69–76.
- National Institute on Aging. (2021). Does cellular senescence hold secrets for healthier aging? *National Institute on Aging*, 1–6. <https://www.nia.nih.gov/news/does-cellular-senescence-hold-secrets-healthier-aging>
- Ngoc, L. T. N., Moon, J. Y., & Lee, Y. C. (2023). Insights into Bioactive Peptides in Cosmetics. *Cosmetics*, 10(4), 1–18. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10040111>
- Pangaribuan, L. (2017). Efek Samping Kosmetik Dan Penanganannya Bagi Kaum Perempuan. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 15(2), 20–28. <https://doi.org/10.24114/jkss.v15i2.8771>

- Papakonstantinou, E., Roth, M., & Karakiulakis, G. (2012). Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-Endocrinology*, 4(3), 253–258. <https://doi.org/10.4161/derm.21923>
- Patil, V. K., & Bhamre, V. (2023). A Review on Anti Aging Cosmetic Product. *International Journal of Research Publication and Reviews*, 4(1), 1054–1058.
- Peregrino, C. P., Moreno, M. V., Miranda, S. V., Rubio, A. D., & Leal, L. O. (2011). Mercury levels in locally manufactured Mexican skin-lightening creams. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2516–2523. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062516>
- Polidori, M. C., & Mecocci, P. (2022). Modeling the dynamics of energy imbalance: The free radical theory of aging and frailty revisited. *Free Radical Biology and Medicine*, 181(February), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.009>
- Prasiddha, I. J., Laeliocattleya, R. A., & Estiasih, T. (2016). Potensi senyawa bioaktif rambut jagung (zea mays L) untuk tabir surya alami: Kajian Pustaka. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 4(1), 40–45.
- Purwanto, D., Bahri, S., & Ridhay, A. (2017). Uji AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK BUAH PURNAJIWA (Kopsia arborea Blume.) DENGAN BERBAGAI PELARUT [Antioxidant Activity Test of Purnajiwa (Kopsia arborea Blume.) Fruit Extract With Various Solvents]. *Kovalen*, 3(1), 24–32.
- Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, 2(2), 219–236.
- Rahmi, H., Supandi, S., Radjab, N. S., & Julianti, T. (2021). Tyrosinase Inhibition from Green Tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) gel. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(2), 59. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i2.27145>
- Rinnerthaler, M., Bischof, J., Streubel, M. K., Trost, A., & Richter, K. (2015). Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*, 5(2), 545–589. <https://doi.org/10.3390/biom5020545>
- Sadowska-Bartosz, I., & Bartosz, G. (2014). Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/404680>

- Sagala, Z., Pratiwi, W. R., & Azmi, U. N. (2019). Uji Aktivitas Inhibisi Terhadap Enzim Tirosinase Dari Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Secara In Vitro. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 7(2), 34–38.
- Samala, V. R., C, K. kumar, & P, V. (2022). Phases of clinical trials: a review. *Asian Journal of Hospital Pharmacy*, 09–13. <https://doi.org/10.38022/ajhp.v2i1.44>
- Sanz, A., & Stefanatos, R. K. A. (2010). The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging: A Critical View. *Current Aging Science*, 1(1), 10–21. <https://doi.org/10.2174/1874609810801010010>
- Sativa, O., Yuliet, & Sulastri, E. (2014). Uji Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Buah Kaktus (*Opuntia elatior* Mill.) Pada Tikus (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Lamda Karagenan Study. *Online Journal of Natural Science*, 3(2), 79–94.
- Shiba, K., Nursifa, H., Kusumawulan, C. K., & Sopyan, I. (2022). Uji Efektivitas In Vivo dan In Vitro Anti Aging pada Sediaan Kosmetik. *Farmaka*, 20(2), 36–49.
- Shibagaki, N., Suda, W., Clavaud, C., Bastien, P., Takayasu, L., Iioka, E., Kurokawa, R., Yamashita, N., Hattori, Y., Shindo, C., Breton, L., & Hattori, M. (2017). Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. In *Scientific Reports* (Vol. 7, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10834-9>
- Simo, A., Kawal, N., Paliyath, G., & Bakovic, M. (2014). Botanical Antioxidants for Skin Health in the World of Cosmeceuticals. *International Journal of Advanced Nutritional and Health Science*, 2(1), 67–88. <https://doi.org/10.23953/cloud.ijanhs.153>
- Sinurat, E. P., & Diningrat, D. S. (2023). Tinjauan Pustaka: Pemanfaatan Tanaman Berkhasiat Anti Aging (Anti Penuaan) Indonesia. *Biofaal Journal*, 4(2), 058–071. <https://doi.org/10.30598/biofaal.v4i2pp058-071>
- Sugihartini, N., & Nuryanti, E. (2017). Formulasi Krim Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Sediaan Antiaging (Formulation Cream of Extract *Moringa oleifera* Leave as Antiaging). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 29(1), 1–7.
- Sutanto, N. R., Yusharyahya, S. N., Nilasari, H., Legiawati, L., Astriningrum, R.,

- & Fitri, E. M. (2023). Perkembangan Terkini Proses Penuaan Kulit. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 29(1), 98–108. <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v29i1.2455>
- Sutarna, T. H., Ngadeni, A., & Anggiani, R. (2013). FORMULASI SEDIAAN MASKER GEL DARI EKSTRAK ETANOL DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.) DAN MADU HITAM (*Apis dorsata*) SEBAGAI ANTIOKSIDAN. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 1(1), 17–23. <https://doi.org/10.26874/kjif.v1i1.23>
- Thring, T. S. A., Hili, P., & Naughton, D. P. (2009). Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-27>
- Tobin, D. J. (2017). Introduction to skin aging. *Journal of Tissue Viability*, 26(1), 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.03.002>
- van Wyk, A. S., & Prinsloo, G. (2018). Medicinal plant harvesting, sustainability and cultivation in South Africa. *Biological Conservation*, 227(September), 335–342. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2018.09.018>
- Wang, C. H., Wu, S. B., Wu, Y. T., & Wei, Y. H. (2013). Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: Implication in the pathophysiology of aging. *Experimental Biology and Medicine*, 238(5), 450–460. <https://doi.org/10.1177/1535370213493069>
- Wang, C. Y., Chen, Y. W., & Hou, C. Y. (2019). Antioxidant and antibacterial activity of seven predominant terpenoids. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 230–238. <https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1582541>
- Wulan Safitri, F., Syahreza, A., Farah, S. H., & Cahyo Satrio, M. B. (2016). Antioxidant Activities and Antioxidant Cream Formulation of Corn Silk (*Zea Mays* L) Extract. *Sains Medika*, eISSN(2), 64–69. <http://jurnal.unissula.ac.id/index.php/sainsmedika>
- Yank, V., & Drummond, R. (2015). Reporting of Informed Consent and Ethics Committee Approval in Clinical Trials. *JAMA*, 287, 2835–2838.
- Yusharyahya, S. N. (2021). Mekanisme Penuaan Kulit sebagai Dasar Pencegahan dan Pengobatan Kulit Menua. *EJournal Kedokteran*

*Indonesia*, 9(2), 150. <https://doi.org/10.23886/ejki.9.49.150>

- Z. Wang, M. Man, T. Li, P.M. Elias, & T.M. Mauro. (2020). Aging-associated Alterations in Epidermal Function and Their Clinical Significance. *Aging*, 12(6), 1–15.
- Zalukhu, M. L., Phyma, A. R., & Pinzon, R. T. (2016). *Proses Menua , Stres Oksidatif , dan Peran Antioksidan*. 43(10), 733–736.
- Zhan, Y., & Hägg, S. (2021). Association between genetically predicted telomere length and facial skin aging in the UK Biobank: a Mendelian randomization study. *GeroScience*, 43(3), 1519–1525. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00283-0>
- Zhang, S., & Duan, E. (2018). Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplantation*, 27(5), 729–738. <https://doi.org/10.1177/0963689717725755>
- Zhu, X., Chen, Z., Shen, W., Huang, G., Sedivy, J. M., Wang, H., & Ju, Z. (2021). Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1–29. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00646-9>

## PROFIL PENULIS



Harmileni, M.Si., Lahir di Pesisir Selatan, 15 Juni 1985 dari Pasangan seorang ayah Darusman dan ibu Yurniati. Lulus S1 dan S2 di Program Studi Kimia FMIPA Universitas Andalas pada tahun 2008 dan 2010. Pernah bekerja menjadi guru di SMA Unggul CT Foundation tahun 2013 hingga tahun 2015 dan menjadi dosen tetap di Prodi Agroteknologi Universitas Prima Indonesia Medan hingga tahun 2017. Pada tahun 2018 mulai bergabung di Kementerian Perindustrian Republik Indonesia dengan penempatan di kampus Politeknik Teknologi Kimia Industri Medan dan menjadi dosen tetap di program studi Teknik Kimia. Tahun 2020 diangkat menjadi Sekretaris Program Studi Teknik Kimia Politeknik Teknologi Kimia Industri Medan hingga sekarang. Penulis mengampu mata kuliah Oleokimia dan Kimia Organik. Aktif menulis artikel di jurnal nasional dan internasional. Penulis juga memenangkan berbagai macam hibah penelitian dari Kemdikbud-DIKTI dan Kemenperin sejak 2016 hingga sekarang. Selain itu, penulis juga menjadi asesor kompetensi BNSP dan auditor SPMI PTKI Medan.



Taranipa Marfitania, M.Sc., Lahir di Prabumulih tanggal 28 Maret 1994. Telah menyelesaikan pendidikan S2 di Program Studi Magister Kimia FMIPA Universitas Gadjah Mada (UGM) di tahun 2020 dan pendidikan S1 di Program Studi Kimia FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta (UNY) di tahun 2015. Pada tahun 2022 mulai mengajar di Politeknik Teknologi Kimia Industri (PTKI) Medan, yang merupakan perguruan tinggi di bawah Kementerian Perindustrian, di Program Studi Agribisnis Kelapa Sawit hingga sekarang. Penulis mengampu mata kuliah Teknologi Pengolahan Kelapa Sawit dan Pengolahan Limbah Industri Pengolahan Kelapa Sawit. Penulis aktif menulis buku dan artikel di jurnal nasional dan internasional. Penulis saat ini mendalami penelitian mengenai kimia material, kimia bahan alam, dan kimia sawit. Saat ini penulis juga terdaftar sebagai asesor kompetensi BNSP di PTKI Medan.



Dr. Tengku Rachmi Hidayani, M.Si., Lahir di Medan, 15 Maret 1988 dari Pasangan seorang ayah Tengku Syahril, SH dan ibu Dra. Nurtizar, Apt. Lulus S1 pada tahun 2010, S2 pada tahun 2012 dan S3 pada tahun 2022 di Program Studi Ilmu Kimia FMIPA Universitas Sumatera Utara. Memulai karierr menjadi dosen di Fakultas Farmasi Universitas Tjut Nyak Dhien Medan pada tahun 2013, dan bergabung dengan Kementerian Perindustrian sebagai dosen PNS di Politeknik ATI Padang Program Studi Analisis Kimia dari tahun 2014-2018. Bergabung menjadi dosen di Politeknik Teknologi Kimia Medan Program Studi Agribisnis Kelapa Sawit dari tahun 2019-sekarang. Pernah menjadi ketua program studi Agribisnis Kelapa Sawit periode 2020-2024, menjadi ketua Lembaga Sertifikasi Profesi PTKI Medan dari tahun 2020-sekarang dan menjabat sebagai Pembantu Direktur III bidang Kemahasiswaan dan Kerja Sama Politeknik Teknologi Kimia Industri Medan untuk periode 2024-2028. Selain itu, penulis juga menjadi asesor kompetensi BNSP dan auditor internal PTKI Medan. Fokus kegiatan tri dharma perguruan tinggi dalam roadmap pribadi adalah mengenai pengolahan kelapa sawit baik dari sisi kimia material, maupun sistemmanajerial.



Dr. dr. Linda Chiuman, MKM., M.Biomed., AIFO-K, Lahir di Binjai, 20 Juni 1988, mendapatkan gelar dokter di Universitas Sumatera Utara pada tahun 2011. Lulus Magister Kesehatan Masyarakat dalam bidang Administrasi Rumah Sakit di Institut Kesehatan Helvetia pada tahun 2017, Lulus Magister Biomedis dalam bidang Fisiologi di Universitas Prima Indonesia pada tahun 2019, dan Lulus Doktor dalam bidang Ilmu Kedokteran di Universitas Prima Indonesia pada tahun 2022. Saat ini bekerja sebagai dosen tetap, di Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi dan Ilmu Kesehatan Universitas Prima Indonesia di Medan dan menjabat sebagai Wakil Dekan Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi dan Ilmu Kesehatan Universitas Prima Indonesia sejak Desember 2021. Mendapatkan sertifikasi AIFO-K (Ahli Ilmu Faal Olahraga - Klinis) pada tahun 2019.



Edy Fachrial, M.Si., Lahir di Bengkulu, 21 Mei 1984 dari pasangan seorang ayah Mey Jumadi dan ibu Ely Afrida. Lulus S1 di Program Studi Kimia FMIPA Universitas Bengkulu pada tahun 2008. Kemudian bekerja di salah satu perusahaan bidang pembiayaan otomotif sebagai Marketing Head pada tahun 2009 hingga 2012. Pada tahun 2012 memutuskan untuk melanjutkan studi S2 di Universitas Andalas. Lulus S2 di Program Studi Kimia FMIPA Universitas Andalas tahun 2014. Saat ini bertugas sebagai dosen tetap pada Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia, sekaligus menjabat sebagai ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Prima Indonesia masa kerja 2017-sekarang. Pernah menjabat sebagai Koordinator Wilayah verifikator SINTA Sumatera Utara pada tahun 2018-2019. Mengampu mata kuliah Biokimia dan Metode Penelitian. Aktif menulis artikel di jurnal nasional terakreditasi dan jurnal internasional terindeks scopus. Penulis juga sering memenangkan berbagai macam hibah penelitian dari Kemdikbud DIKTI sejak 2016 hingga sekarang. Saat ini penulis sedang melanjutkan pendidikan S3 Ilmu Kimia di Universitas Riau.



ISBN 978-623-8299-29-4 (PDF)



9 786238 299294