

REVIEW ARTICLE: UJI EFEKTIVITAS IN VIVO DAN IN VITRO ANTI-AGING PADA SEDIAAN KOSMETIK

Kamila Shiba*, Haritsa Nursifa, Cahya K Kusumawulan, Iyan Sopyan

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

kamila17002@mail.unpad.ac.id

diserahkan 18/03/2022, diterima 14/11/2022

ABSTRAK

Penuaan terjadi secara alamiah pada manusia yang ditandai dengan munculnya keriput dan hiperpigmentasi. Penuaan menjadi hal yang mendapat perhatian lebih oleh kaum wanita pada umumnya karena mempengaruhi penampilan. Banyak tanaman herbal maupun senyawa sintesis yang ditujukan sebagai agen anti penuaan. Bahan aktif tersebut diformulasikan menjadi bentuk sediaan kosmetik untuk memudahkan penggunaan pada konsumen dan mencapai efek yang maksimum. Dalam pembuktiannya, dibutuhkan pengujian yang komprehensif. Pengujian ini dapat berupa metode pengujian in vivo dan in vitro. Adapun penelitian ini dilakukan dengan metode *article review* dan didapatkan jurnal dari *literature online* jurnal lokal dan jurnal internasional yaitu pencarian secara elektronik dengan kata kunci efektivitas *anti-aging*, in vitro, in vivo, *anti-aging* dan sediaan kosmetik pada situs web yaitu *Google Scholar*. Jumlah jurnal yang digunakan dalam review ini adalah 15 jurnal dengan rentang lima tahun terakhir. Hasil studi *article review* didapatkan bahwa beberapa metode yang digunakan adalah metode DPPH, kultur fibroblast dermal manusia, uji pada tikus, dan uji klinis pada manusia.

Kata kunci: Efektivitas *anti-aging*, in vitro, in vivo, *anti-aging* dan sediaan kosmetik

ABSTRACT

Aging occurs naturally in humans which is characterized by the appearance of wrinkles and hyperpigmentation. Aging is a thing that gets more attention by women in general because it affects appearance. Many herbal plants and synthetic compounds are intended as anti-aging agents. The active ingredients are formulated into cosmetic dosage forms to make it easier for consumers to use and achieve maximum effect. In proving it, a comprehensive test is needed. This test can be in the form of in vivo and in vitro test methods. This research was conducted using the article review method and obtained journals from the online article of local journals and international journals, namely an electronic search with the keywords effectiveness of anti-aging, in vitro, in vivo, anti-aging and cosmetic preparations on the website, namely Google Scholar. The results of the article review study found that several methods used were the DPPH method, human dermal fibroblast culture, tests on mice, and clinical trials on humans.

Keywords: Effectiveness of anti-aging, in vitro, in vivo, anti-aging and cosmetic preparations.

PENDAHULUAN

Kulit memainkan peran penting dalam mengatur suhu tubuh, merasakan nyeri dari tekanan dan sebagai penghalang penting dari pengaruh lingkungan yang membuat penuaan kulit sangat jelas (Desai, dkk., 2021). Penuaan kulit merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan kulit kering, keriput, kasar dan

flek hitam, sehingga menjadi hal yang ditakuti oleh wanita pada saat ini. Dua faktor penyebab penuaan kulit yaitu faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal merupakan penuaan alami seperti stres, daya tahan tubuh, perubahan hormonal, dan kesehatan hal ini juga ditandai dengan kerutan halus, kekasaran, kekeringan, kendur dan penipisan epidermis. Serta faktor

eksternal sering disebut sebagai *photo ageing* antara lain paparan sinar ultraviolet dan radikal bebas (Swastika, dkk., 2013). Faktor lingkungan seperti asap rokok, polusi udara berperan dalam penuaan kulit (Rafique, dkk., 2020). Namun 90% dari penuaan kulit yaitu karena paparan kulit terhadap radiasi sinar UV (Zoubulis, dkk., 2001). Karena adanya penyebab internal dan eksternal, serat kolagen dan elastisitas serat yang ada di jaringan dermal kulit dimodifikasi atau rusak yang mengarah pada pembentukan kerutan dan kulit kendur karena elastisitas kulit merupakan salah satu penyebab utama penuaan kulit (Kuno, dkk., 2004)

Penuaan alami disebabkan perubahan elastisitas kulit berhubungan dengan berkurang atau rusaknya kolagen. Kolagen merupakan protein pada kulit yang berfungsi melekatkan jaringan yang ada pada *extracellular matrix* (ECM). Sehingga apabila rusak akan menyebabkan perubahan susunan jaringan kulit dan menyebabkan penuaan (Swastika, dkk., 2013).

Radikal bebas adalah molekul yang mengandung oksigen yang susunan atomnya tidak stabil sehingga mengalami reaksi berantai yang dapat terjadi di dalam tubuh dan menyebabkan kerusakan yang terus menerus (Indarti, dkk., 2019). Pada kondisi kulit yang mengalami penuaan, diperlukan suatu produk yang berfungsi untuk melindungi dan memperbaiki struktur kulit. Antioksidan membantu dalam memperbaiki dan mencegah kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas (Liang T, dkk., 2010). Enzim dan antioksidan bereaksi langsung dengan mencegah ROS mencapai target biologisnya (Eren, dkk., 2018).

Pada saat ini telah banyak senyawa sintesis maupun bahan alam yang digunakan sebagai *anti-aging* dalam perawatan kulit. Bahan tersebut

diformulasikan ke dalam bentuk sediaan kosmetik untuk meningkatkan kerjanya sebagai *anti-aging* serta dapat meningkatkan kenyamanan konsumen dalam penggunaannya. Pengujian efektivitas bahan aktif dalam formulasi sediaan kosmetik sangat diperlukan untuk memastikan formulasi tersebut dapat diklaim mempunyai efek *anti-aging*. Saat ini banyak metode untuk pengujian keamanan kosmetik, karakteristik khasiat produk atau bahan aktifnya, dan juga sebagai panduan penelitian dan pengembangan formulasi baru. Metode pengujian tersebut ialah *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro*, *in silico* dan lainnya. Pengujian yang menjadi fokus pada telaah artikel ini adalah pengujian secara *in vivo* dan *in vitro*.

Pengujian *in vivo* merupakan pengujian yang dilakukan langsung kepada makhluk hidup sedangkan pengujian *in vitro* merupakan pengujian yang dilakukan tidak pada makhluk hidup.

METODE

Desain Penelitian

Desain penelitian ini dilakukan dengan metode telaah artikel (*article review*). *Article review* adalah teori, temuan dan penelitian terdahulu yang dijadikan pokok landasan kegiatan penelitian untuk selanjutnya dalam menyusun kerangka pemikiran dari pokok masalah yang akan ditelaah. Pada tema penelitian yang penulis telaah didapat dari database *Google Scholar*. Jumlah jurnal yang digunakan dalam review ini adalah 15 jurnal dengan rentang lima tahun terakhir.

Strategi Pencarian

Strategi pencarian *article* ini yaitu dengan artikel dalam bentuk *full-text*, berbahasa Indonesia yang diterbitkan dalam rentang 5 tahun terakhir (2017-2021). Penelitian ini merupakan kajian *article* studi kuantitatif dengan *experimental*

design guna memperoleh gambaran pengujian aktivitas *anti-aging* secara in vitro dan in vivo. Kata kunci dalam penelusuran article ini yaitu efektivitas *anti-aging*, in vitro, in vivo, *anti-aging* dan sediaan kosmetik. Adapun sumber data sekunder yang didapat berupa artikel jurnal nasional dan jurnal internasional. Penelusuran article ini menggunakan database *Google Scholar*.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Adapun kriteria inklusi dan eksklusi dalam penyusunan *article review* ini diantaranya tercantum pada **Tabel 2.1**.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gel mengandung albumin yang diisolasi dari putih telur memiliki potensi menjadi *anti-aging* melalui pengujian secara klinis, dilakukan pada 3 sukarelawan yang tidak menggunakan produk kosmetik dan tidak alergi telur. Sukarelawan pertama berusia 35 tahun menggunakan gel dengan konsentrasi 1%, sukarelawan kedua berusia 55 tahun menggunakan gel dengan konsentrasi 2%, dan sukarelawan ketiga berusia >70 tahun menggunakan gel dengan konsentrasi 3%. Gel

dioleskan 2 kali sehari selama 3 bulan. Di akhir pengujian, diamati pada sukarelawan pertama tidak ada perbedaan signifikan pada lapisan, pada sukarelawan kedua tidak ada perubahan pada kerutan sedangkan pada sukarelawan ketiga terdapat penurunan jumlah kerutan (Yusuf dan Fatmawaty, 2017).

Krim yang dengan bahan aktif fraksi air *Artemisia iwayomogi* yang mengandung scopolin memberikan efek *anti-aging* melalui pengujian secara klinis, dilakukan pada 21 sukarelawan wanita (usia 30-50 tahun) yang telah memiliki kerutan. Sukarelawan tidak dibolehkan menggunakan kosmetik *anti-wrinkling*, estetika kulit, dan operasi plastik. Patch kontrol dioleskan pada sudut mata kiri dan krim uji dioleskan pada sudut mata kanan 2 cm dari *crow's feet*. Krim dioleskan 2 kali sehari selama 8 minggu. Sukarelawan menghindari paparan radiasi ultraviolet dari matahari selama masa pengujian. Pengamatan terhadap jumlah dan analisa kedalaman kerutan halus dilakukan menggunakan alat Skin Visiometer SV600 pada minggu ke-0, minggu ke-4, dan minggu ke-8 pengujian. Parameter alat ini terbagi menjadi 5,

Tabel 2.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.

Kriteria	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Populasi	Jurnal penelitian uji efektivitas in vivo dan in vitro <i>anti-aging</i> pada sediaan kosmetik	Jurnal yang tidak melakukan pengujian efektivitas in vivo dan in vitro <i>anti-aging</i> pada sediaan kosmetik
Intervensi	Pengujian efektivitas in vivo dan in vitro <i>anti-aging</i> dengan cara mengetahui nilai IC50 pada metode DPPH dan mengetahui parameter pengamatan kulit pada uji klinis	Pengujian serupa dengan metode selain DPPH dan uji klinis
Comporation	-	-
Outcome	Membahas uji efektivitas in vivo dan in vitro <i>anti-aging</i> pada sediaan kosmetik dengan metode DPPH dan uji klinis	Uji efektivitas in vivo dan in vitro <i>anti-aging</i> pada sediaan kosmetik selain metode DPPH dan uji klinis
Tahun Publikasi	Jurnal dalam rentang 5 tahun terakhir	Jangka waktu lebih dari 5 tahun
Bahasa	Indonesia dan Inggris	Selain Bahasa Indonesia dan Inggris

Tabel 2.2 Hasil dan Pembahasan.

Bentuk Sediaan	Zat Aktif	Metode Penelitian	Metode dan Hasil Penelitian	Referensi
Gel	Albumin	Eksperimental Laboratorium	Dioleskan gel uji dengan konsentrasi 1%, 2%, dan 3% pada punggung tangan kiri dari 3 probandus (usia >30 tahun), 2 kali sehari selama 3 bulan lalu dibandingkan dengan tangan kanan yang tidak diberi perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa krim uji dengan konsentrasi 3% dapat mengurangi kerutan secara signifikan.	(Yusuf dan Fatmawaty, 2017)
Krim	Isolat Artemisia iwayomogi	Eksperimental Laboratorium	Dioleskan kontrol patch pada mata kiri dan krim uji pada mata kanan, 2 cm dari dari <i>crow's feet</i> selama 8 minggu pada 21 wanita (usia 30-50 tahun). Pengamatan dilakukan pada 0, 4, dan 8 minggu pengujian. Evaluasi perbandingan kerutan pada mata kanan dan kiri dilakukan dengan menggunakan Skin Visiometer SV600. Hasil yang diperoleh adalah kerutan berkurang dari minggu ke 0, 4, dan 8 pengujian.	(Kim <i>et al.</i> , 2019)
Gel	Lendir lidah buaya	Eksperimental Laboratorium	Diukur kondisi awal kulit dari 6 sukarelawan. Lalu dioleskan gel pada punggung tangan 2 kali sehari selama 30 hari, tiap formula (F0: blanko; F1: 5%; F2: 15%) diberikan kepada masing-masing 2 orang sukarelawan. Pengamatan dilakukan pada hari ke-7, hari ke-15, dan hari ke-30 menggunakan alat Skin Analyzer. Hasil analisis statistik ANOVA dua arah dilanjutkan uji Tukey menunjukkan gel lidah buaya F2 lebih stabil dan lebih cepat dalam meningkatkan kadar air, kehalusan kulit, mengecilkan ukuran pori, mengurangi noda dan keriput adalah formula gel lidah buaya F2.	(Iskandar <i>et al.</i> , 2021)
Gel	Ekstrak etanol asparagus	Eksperimental Laboratorium	Disiapkan 3 formula gel (F1: 1,5%, F2: 2,5%, dan F3: 3,5%), dan F0: kontrol. 12 sukarelawan dioleskan gel mengandung ekstrak asparagus pada wajah 2 kali sehari selama 4 minggu. Setiap minggu dievaluasi parameter kelembaban, kandungan minyak, tekstur, kolagen, kerutan, pigmen, sensitivitas, dan pori-pori. Diperoleh hasil bahwa F3 memiliki efek paling tinggi dalam memperbaiki parameter kulit yang dievaluasi.	(Ginting <i>et al.</i> , 2021)
Gel	Ekstrak Macassar kernels	Eksperimental Laboratorium	30 wanita (usia 19-35 tahun), dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang diberi perlakuan dan kelompok yang diberi plasebo. Dioleskan gel mengandung 10% ekstrak 2 kali sehari selama 28 hari. Evaluasi dilakukan pada hari ke-1, hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21, dan hari ke 29. Parameter yang dievaluasi adalah elastisitas dan kelembaban menggunakan alat EH 900U. Elastisitas dan kelembaban gel uji menunjukkan peningkatan yang signifikan hingga hari ke-21 ($p < 0,0001$) serta peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan placebo.	(Anggraini <i>et al.</i> , 2021)

Bentuk Sediaan	Zat Aktif	Metode Penelitian	Metode dan Hasil Penelitian	Referensi
Krim	Blemish balm dengan vitamin E	Eksperimental Laboratorium	24 sukarelawan wanita (20-35 tahun) dibagi menjadi 4 grup. Dilakukan pengukuran kondisi kulit dari setiap sukarelawan, meliputi kelembaban, pori-pori, spot (melanin), dan kerutan menggunakan <i>skin analyzer</i> . Disiapkan BB Cream engan beberapa konsentrasi, F0 (blanko), F1 (1%), F2 (3%), F3 (5%). BB Cream dioleskan 2 kali sehari, pagi dan siang, selama 4 minggu. Evaluasi parameter dilakukan tiap minggunya. Didapatkan hasil bahwa F3 memberikan efek yang lebih baik dalam meningkatkan kelembaban, mengurangi pori, spot dan kerutan.	(Siregar <i>et al.</i> , 2019)
Krim	Potassium azeloyl diglycinate	Eksperimental Laboratorium	Pengujian secara <i>in vivo</i> , dengan hewan uji tikus. Tikus di cukur $n \pm 4 \times 4$ cm, dan dipapar lampu Exoterra UV B selama 72 jam sebagai penginduksi inflamasi (eritema). Konsentrasi krim <i>anti-aging</i> Potassium Azeloyl Diglycinate yang digunakan adalah 5%. Berdasarkan hasil, dapat dinyatakan bahwa 5% Potassium Azeloyl Diglycinate antiaging cream memiliki kemampuan terbaik untuk mempercepat regenerasi sel kulit tikus yang mengalami eritema. Hal ini dinyatakan dengan diameter eritema kelompok uji yaitu sebesar $4,33 \pm 4,04$ mm.	(Rohmani <i>et al.</i> , 2020)
Gel	Aloe vera	Eksperimental Laboratorium	Uji aktivitas antioksidan dari Ekstak dan Gel Kulit lidah buaya, pada penelitian ini dilakukan melalui uji scavenging DPPH. konsentrasi akhir sampel yang digunakan adalah 200 g/mL, 100 g/mL, 50 g/mL, 25 g/mL, 12,5 g/mL, dan 6,25 g/mL. Ekstrak kulit lidah buaya memiliki aktivitas scavenging DPPH yang lebih baik dari Gel kulit lidah buaya, hasil yang di dapat pada konsentrasi tertinggi (200 g/mL) ekstrak memiliki nilai IC50 110,36 g/mL lebih kecil dari Gel dengan nilai IC50 303,06 g/mL. Pada uji penghambatan tirosinase, ekstrak memiliki aktivitas penghambatan tirosinase yang lebih banyak dibandingkan dengan. Aktivitas tertinggi pada konsentrasi 100 g/mL, IC50 nilai ekstrak 60,02 g/mL dan gel adalah 111,89 g/mL.	(Mahadi <i>et al.</i> , 2019)
Gel	Ekstrak kulit bawang merah	Eksperimental Laboratorium	Gel dibuat dalam 5 konsentrasi ekstrak yaitu 2%, 4%, 6%, 8%, dan 10%. Aktivitas antioksidan diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum DPPH. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum diperoleh 525 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit bawang merah diperoleh nilai IC50 ekstrak sebesar 56,25 ppm dan IC50 pada gel ekstrak kulit bawang merah formulasi 8% sebesar 146,40 ppm.	(Tutik <i>et al.</i> , 2021)

Bentuk Sediaan	Zat Aktif	Metode Penelitian	Metode dan Hasil Penelitian	Referensi
Krim	Ekstrak biji anggur	Eksperimental Laboratorium	<p>Dioleskan krim yang mengandung ekstrak biji anggur 3% pada ke 20 pipi wanita (usia 28-58) untuk jangka waktu 12 minggu. Hasil biofisik menunjukkan krim dapat meningkatkan kelembaban, kadar air pada kulit, kandungan sebum, dan dapat mengurangi ukuran pori-pori dan kekasaran pada kulit.</p> <p>Digunakan 2 metode uji antioksidan, DPPH dan TEAC.</p> <p>Pada uji DPPH, standar yang digunakan asam askorbat. Konsentrasi sampel yang digunakan 2, 4, 8, 12, 16, 20 µg/mL. Pada 96-well plate, 100 µL DPPH dicampur dengan 100 µL sampel dan standar, diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit. Absorbansi UV/VIS dihitung pada 517 nm. Diperoleh hasil bahwa astaxanthin dari ekstrak algae memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi pada hidrogel sedangkan astaxanthin dari oleoresin memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi pada lipogel pada konsentrasi 0,5 mg/mL ($p < 0,05$).</p>	(Rafique dan Shah, 2020)
Topikal	astaxanthin	Eksperimental laboratorium	<p>Pada uji TEAC, standar yang digunakan trolox. 2,45 mmol/L potassium persulfat dicampur dengan 7 mmol/L ABTS lalu dibiarkan di ruangan gelap pada suhu kamar selama 16 jam. Radikal ABTS+ kemudian dilarutkan dengan buffer fosfat 5 mmol/L hingga absorbansi $0,70 \pm 0,02$ pada 734 nm. 200 µL larutan dicampur dengan 2 µL formulasi (1-1000 µmol/L). Densitas optik dihitung secara spektrofotometri pada 734 nm pada suhu 30°C di microplate reader selama 1-6 menit. Hasil yang diperoleh bahwa aktivitas antioksidan astaxanthin dari oleoresin dan ekstrak algae lebih tinggi pada lipogel pada konsentrasi 0,5 mg/mL ($p < 0,05$)</p>	(Eren <i>et al.</i> , 2018)
Krim	Ekstrak kulit jeruk	Eksperimental laboratorium	<p>Pengujian secara <i>in vivo</i> pada 48 Tikus betina dewasa yang induksi paparan radiasi UV. Lampu UV ditempatkan 30 cm diatas punggung tikus tanpa bulu. Pemaparan UV dilakukan 3 kali seminggu selama 6 minggu. Dioleskan sebanyak 0,25 gram formulasi krim yang mengandung ekstrak etanol kulit jeruk dalam bentuk lipid <i>nanoparticles</i> (LNP) dengan ukuran partikel (245 nm) setiap 2 kali sehari selama 5 minggu. Pengamatan makroskopik fotoaging dilakukan dengan memotret punggung tikus. Eutanasia dilakukan dan sampel kulit dikumpulkan untuk analisi biokimia. Dari hasil analisis biokimia didapatkan kadar kolagen dan SOD meningkat secara signifikan, sedangkan kadar PGE2, COX2, JNK, MDA, dan elastin berkurang.</p>	(Amer <i>et al.</i> , 2021)

Bentuk Sediaan	Zat Aktif	Metode Penelitian	Metode dan Hasil Penelitian	Referensi
krim	Niosom dengan ekstrak beras ketan ungu	Eksperimental Laboratorium	Uji klinis krim mengandung niosom dengan ekstrak beras ketan ungu yang dilakukan pada 20 volunter. Krim dioleskan pada area di lengan bagian bawah setiap hari selama 28 hari. Pengamatan dilakukan pada hari ke 7,14, 21 dan 28, dan periode <i>wash-out</i> . Parameter yang diuji meliputi hidrasi kulit, pigmentasi, topografi, dan elastisitas. Dievaluasi dengan Corneometer, Mexameter, Visiometer dan Cutometer. Hasil menunjukkan penurunan indeks melanin yang signifikan dan kekasaran kulit menurun masing-masing menurun sebesar -14,05 dan -9,95%. Persentase peningkatan hidrasi kulit, perpanjangan elastik kulit dan pemulihan elastik kulit dengan formulasi ini berturut-turut adalah +48,73, -24,51 dan +35,98%.	(Manosroj <i>et al.</i> , 2020)
Krim	Ekstrak biji anggur	Eksperimental Laboratorium	Pengujian formulasi enkapsulasi ekstrak biji anggur secara <i>in vitro</i> memanfaatkan fibroblas dermal manusia (HDF), yang menghasilkan peningkatan kolagen I (232%), kolagen III (102%), dan elastin (131%).	(Tao <i>et al.</i> , 2021)
Topikal	Ekstrak mediterrane	Eksperimental Laboratorium	Pengujian aktivitas penangkapan ROS secara <i>in vivo</i> melalui teknik fluorimeter menggunakan 2,7 kandichlorodihydrofluorescein diacetate dan sel sub-konfluen HaCaT. Asam askorbat digunakan sebagai kontrol negatif dan H2HAI2 atau radiasi UVB sebagai media penginduksi stres oksidatif. Konsentrasi ekstrak ekstrak CS, fraksi CSC dalam formulasi di setiap sel pelat mikro adalah 1 mg/mL. Hasil menunjukkan persentase reduksi ROS Ekstrak CS dan fraksi CSC masing-masing 92,8 ± 1 dan 94,2 ± 1%. Penelitian <i>in vivo</i> pada 50 sukarelawan sehat. Ditempel 3 sediaan selama 24 jam pada tangan bawah (kiri dan kanan). Area tersebut kemudian disinari dengan lampu UVA dan diukur warnanya menggunakan Chromameter Minolta CR-400. Evaluasi dilakukan pada hari pertama (H0) dan setelah 28 hari (D28). Hasil menunjukkan kapasitas antioksidan sediaan emulsi dan gel ekstrak CS dengan masing-masing penurunan 75,8% dan 87,0% aktivitas oksidan radiasi UVA (p <0,05)	(Marquesa <i>et al.</i> , 2017)

yaitu R1 (*roughness*), R2 (*maximum roughness*), R3 (*average roughness*), R4 (*smoothness depth*), dan R5 (*Arithmetic Average Roughness*). Semua parameter menunjukkan nilai yang semakin menurun dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8, hal ini memperlihatkan index kerutan yang semakin baik (Kim *et al.*, 2019).

Gel lendir lidah buaya (*Aloe vera* Linn.) menunjukkan aktivitas anti penuaan melalui

pengujian klinis, dilakukan pada 6 sukarelawan. Kondisi awal kulit dari tiap sukarelawan diukur kadar air, kehalusan, besar pori, banyaknya noda, dan keriput menggunakan alat *skin analyzer*. Disiapkan 3 formula (F0:blanko; F1: 5%; F2: 15%) diberikan kepada masing-masing 2 orang sukarelawan. Gel dioleskan pada punggung tangan setiap sukarelawan, 2 kali sehari pada pagi dan malam selama 30 hari. Gel dengan

konsentrasi 15% lendir lidah buaya memiliki aktivitas *anti-aging* yang lebih baik dibandingkan dengan F0 (0%) dan F1 (5%) ditandai dengan adanya perubahan kondisi kulit pada tiap-tiap parameter aging kulit seperti kadar air, kehalusan, pori, noda dan kerutan berdasarkan persentase pemulihan. Berdasarkan data statistik F2 terdapat perbedaan yang signifikan pada formula dan waktu 0,7,15 dan 30 hari terhadap F0 dan F1 yang ditandai dengan nilai signifikannya ($p < 0.05$) (Iskandar *et al.*, 2021).

Gel mengandung ekstrak etanol asparagus terbukti memiliki kemampuan sebagai *anti-aging* melalui uji klinis dengan 12 sukarelawan, laki-laki atau perempuan, usia 20-25 tahun, dan tidak memiliki riwayat alergi. Disiapkan 3 formula gel (F1: 1,5%, F2: 2,5%, dan F3: 3,5%), dan F0: kontrol. Gel dioleskan 2 kali sehari selama 4 minggu. Parameter evaluasi diukur sebelum dan sesudah pengujian, diantaranya adalah kelembaban, kandungan minyak, tekstur, kolagen, sensitivitas, dan pori-pori. Gel mengandung 3,5% ekstrak etanol asparagus menunjukkan persentase pemulihan tertinggi, yaitu masing-masingnya adalah 40,15%, 49,73%, 71,76%, 17,70%, 70,93%, 49,34%, 42,56% dan 25,31% (Ginting *et al.*, 2021).

Gel mengandung ekstrak stem macassar kernels (*Rhus javanica*) menunjukkan aktivitas sebagai *anti-aging* melalui pengujian terhadap 30 sukarelawan wanita usia 19-35 tahun, dibagi menjadi 2 grup, yaitu grup yang diberi placebo dan grup yang diberi gel uji. Gel dioleskan 2 kali sehari, pagi dan malam, selama 28 hari. Evaluasi dilakukan pada hari ke-1, hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21, dan hari ke 29. Parameter yang dievaluasi adalah elastisitas dan kelembaban menggunakan alat EH 900U. Elastisitas dan kelembaban gel uji menunjukkan peningkatan yang signifikan hingga hari ke-21 ($p < 0,0001$) serta peningkatan

yang signifikan dibandingkan dengan placebo (Anggraini *et al.*, 2021).

Blemish Balm Cream mengandung 5% vitamin E terbukti memiliki potensi sebagai *anti-aging* melalui pengujian terhadap 24 sukarelawan wanita (usia 20-35 tahun). Sukarelawan dibagi dalam 4 grup, grup I mendapat BB Cream tanpa vitamin E, grup II mendapat BB Cream 1%, grup III mendapat BB Cream 3%, dan grup IV mendapat BB Cream 5%. BB Cream diaplikasikan 2 kali sehari, pagi dan siang, selama 4 minggu. Kondisi kulit diukur sebelum dan setiap minggu pengujian menggunakan *skin analyzer*. Hasil yang diperoleh menunjukkan BB Cream dengan kandungan 5% vitamin E memiliki kemampuan yang paling baik dalam meningkatkan kelembaban kulit, mengurangi pori, spot, dan keriput pada kulit (Siregar *et al.*, 2019).

Krim yang mengandung Potassium Azeloyl Diglycinate memiliki potensi *anti-aging* melalui pengujian secara in vivo, dengan hewan uji tikus. Tikus di cukur dengan ukuran $\pm 4 \times 4$ cm, dan dipapar lampu Exoterra UV B selama 72 jam sebagai penginduksi inflamasi (eritema). Kontrol positif yang digunakan adalah produk dengan bahan aktif Retinol-C Complex yang efektivitasnya akan dibandingkan dengan krim *anti-aging* Potassium Azeloyl Diglycinate. Konsentrasi krim *anti-aging* Potassium Azeloyl Diglycinate yang digunakan adalah 5% karena memiliki hasil uji stabilitas sifat fisik terbaik. Sedangkan kontrol negatif tidak diberikan perlakuan. Berdasarkan penelitian didapatkan hasil bahwa ketiga kelompok perlakuan mengalami penurunan diameter eritema, namun yang membedakan adalah kecepatan regenerasi sel dan diameter eritema masing-masing kelompok. namun terdapat perbedaan ukuran diameter eritema; kelompok kontrol negatif adalah $21,00 \pm 3,61$ mm; kelompok kontrol positif

adalah $17,67 \pm 2,52$ mm; dan kelompok uji adalah $4,33 \pm 4,04$ mm. Berdasarkan hasil tersebut, dapat dinyatakan bahwa *anti-aging* krim Potassium Azeloyl Diglycinate 5% memiliki kemampuan terbaik untuk mempercepat regenerasi sel kulit tikus yang mengalami eritema. Hal ini disebabkan kemampuan Potassium Azeloyl Diglycinate untuk meredakan peradangan (eritema) pada sel-sel kulit (Rohmani *et al.*, 2020).

Pengujian dilakukan dari ekstrak dan sediaan gel kulit lidah buaya. Pengujian pertama yaitu uji aktivitas antioksidan dari Ekstrak dan Gel Kulit lidah buaya, pada penelitian ini dilakukan melalui uji scavenging DPPH. konsentrasi akhir sampel yang digunakan adalah 200 g/mL, 100 g/mL, 50 g/mL, 25 g/mL, 12,5 g/mL, dan 6,25 g/mL. Hasil yang di dapat yaitu pada konsentrasi tertinggi (200 g/mL) ekstrak kulit lidah buaya memiliki aktivitas scavenging sebesar $65,07 \pm 0,24\%$ sedangkan pada sediaan gel $39,93 \pm 1,00\%$. Maka, ekstrak kulit lidah buaya memiliki aktivitas scavenging DPPH yang lebih baik dari sediaan Gel kulit lidah buaya. Selain itu, nilai IC50 110,36 g/mL lebih kecil dari sediaan Gel dengan nilai IC50 303,06 g/mL, Menurut Widowati dkk., semakin kecil IC50 nilai sampel, semakin baik kemampuan sampel untuk menangkap radikal bebas. Pada pengujian kedua yaitu uji penghambatan tirosinase, konsentrasi sampel yang digunakan adalah 100 g/mL, 50 g/mL, 25 g/mL, 12,5 g/mL, 6,25 g/mL, dan 3,13 g/mL. Dapat diamati bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang digunakan maka semakin tinggi aktivitas penghambatan tirosinase yang terjadi. Ada perbedaan yang signifikan aktivitas penghambatan tirosinase dengan konsentrasi 100 g/mL antara ekstrak dan gel dari kulit lidah buaya. Uji aktivitas penghambatan tyrosinase ekstrak memiliki aktivitas penghambatan tirosinase yang lebih banyak yaitu dengan aktivitas scavenging

sebesar $62,02 \pm 0,79\%$ dengan nilai IC50 60,02 g/mL sedangkan gel $45,70 \pm 0,71\%$ dengan nilai IC50 adalah 111,89 g/mL (Mahadi *et al.*, 2019).

Pengujian dilakukan dari ekstrak dan sediaan gel ekstrak kulit bawang merah. Gel dibuat dalam 5 konsentrasi ekstrak yaitu 2%, 4%, 6%, 8%, dan 10%. Aktivitas antioksidan diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum DPPH. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum diperoleh 525 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit bawang merah diperoleh nilai IC50 ekstrak sebesar 56,25 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit bawang merah memiliki aktivitas antioksidan kuat karena memiliki nilai IC50 berkisar antara 50-100 ppm. Sedangkan nilai IC50 pada gel ekstrak kulit bawang merah formulasi 8% sebesar 146,40 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak kulit bawang merah memiliki aktivitas antioksidan yang sedang karena memiliki nilai IC50 antara 100-150 ppm. Nilai IC50 146,40 ppm yang berarti ekstrak di dalam gel yang bisa menghambat DPPH sebanyak 50%, sedangkan pada ekstrak kulit bawang merah perlu 56,25 ppm yang mampu menghambat DPPH sebanyak 50%. Hal ini dapat terjadi karena sediaan gel memiliki bahan – bahan tambahan lain seperti metil paraben dan propil paraben yang memiliki efek antioksidan (Tutik *et al.*, 2021).

Krim yang mengandung bahan aktif ekstrak biji anggur menunjukkan aktifitas *anti-aging* melalui pengujian secara klinis, yaitu dilakukan pada 20 sukarelawan wanita yang berusia 28-58. Selama pengujian 12 minggu, sukarelawan tidak diizinkan untuk menggunakan produk perawatan kulit pada pipi mereka. Krim yang mengandung ekstrak biji anggur 3% dioleskan pada pipi. Hasil biofisik menunjukkan krim dapat meningkatkan kelembaban setelah minggu ke 4, 8

dan 12 pemakaian krim dengan nilai kelembaban 66,76; 72,92 dan 80,35 dengan menggunakan alat corneometer CM 825, sedangkan sebelum menggunakan krim kelembaban 54,45. Pengukuran selanjutnya yaitu sebum dengan menggunakan sebumeter SM 815, didapat kandungan sebum sebelum menggunakan krim 1,79 mg/cm, lalu setelah minggu ke 4, 8 dan 12 menggunakan krim menjadi 2,05; 2,68 dan 3,47 mg/cm. krim menunjukkan hasil yang signifikan. Selanjutnya menggunakan alat cutometer untuk mengukur elastisitas kulit. Nilai elastisitas kulit sebelum menggunakan krim yaitu 4,28, setelah minggu ke 4, 8 dan 12 menggunakan krim nilai elastisitas yaitu 57,45; 59,68 dan 62,85. Hal ini menunjukkan bahwa penerapan krim ekstrak biji anggur dapat meningkatkan elastisitas kulit. Pengujian terakhir yaitu dengan mengukur ukuran pori rata-rata kulit dan nilai kekasaran kulit dengan *Skin Analyzer Aramo* dengan lensa perbesaran 60x. ukuran pori rata-rata kulit dan kekasaran area kulit sebelum menggunakan krim yaitu 34,68 dan 80,47. sedangkan setelah menggunakan krim ukuran pori rata-rata kulit dan kekasaran kulit pada minggu ke 4 yaitu 19,77 dan 74,63, minggu ke 8 yaitu 17,55 dan 70,15, dan minggu ke 12 yaitu 14,98 dan 65,19. Hasilnya menunjukkan bahwa setelah pemakaian krim secara signifikan dapat menurunkan kekasaran kulit (Rafique M dan Shah S, 2019).

Gel yang mengandung astaxantin memiliki potensi sebagai *anti-aging* melalui pengujian terhadap aktivitas antioksidan dengan metode 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) dan Trolox antioxidant equivalent capacity (TEAC). Pengujian dilakukan pada sediaan lipogel dan hidrogel yang mengandung astaxantin yang berasal dari dua sumber yang berbeda, yaitu astaxantin oleoresin (5%) dan astaxantin dari ekstrak alga. Pada pengujian antioksidan dengan

metode DPPH, asam askorbat digunakan sebagai standar. Konsentrasi sampel yang digunakan berturut-turut 2 µg/mL, 4 µg/mL, 8 µg/mL, 12 µg/mL, 16 µg/mL dan 20 µg/mL. Pada 96-well plate, 100 µL DPPH dicampur dengan 100 µL sampel dan standar, diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit. Absorbansi UV/VIS dihitung pada 517 nm. Diperoleh hasil bahwa astaxanthin dari ekstrak algae memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi pada sediaan hidrogel sedangkan astaxanthin dari oleoresin memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi pada sediaan lipogel dengan konsentrasi 0,5 mg/mL ($p < 0,05$). Pada uji TEAC, standar yang digunakan adalah trolox. 2,45 mmol/L potassium persulfat dicampur dengan 7 mmol/L ABTS kemudian dibiarkan di ruangan gelap pada suhu kamar selama 16 jam. Radikal ABTS⁺ kemudian dilarutkan dengan buffer fosfat 5 mmol/L hingga absorbansi $0,70 \pm 0,02$ pada 734 nm. 200 µL larutan dicampur dengan 2 µL formulasi (1-1000 µmol/L). Densitas optik dihitung secara spektrofotometri pada 734 nm pada suhu 30°C di microplate reader selama 1-6 menit. Hasil yang diperoleh bahwa astaxanthin dari oleoresin dan ekstrak algae dengan konsentrasi 0,5 mg/mL memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi pada sediaan lipogel ($p < 0,05$) (Eren *et al.*, 2018).

Krim yang mengandung ekstrak etanol kulit buah jeruk (*Citrus sinensis* L) yang diformulasikan dalam lipid nanopartikel (LNP) memberikan aktivitas *anti-aging* melalui pengujian secara *in vivo* pada 48 tikus betina dewasa yang induksi paparan radiasi UV. Lampu UV ditempatkan 30 cm diatas punggung tikus yang sudah diberi krim penghilang bulu. Pemaparan UV 1MED (100 mJ/cm²) dilakukan 3 kali seminggu selama 6 minggu. Dioleskan krim yang mengandung ekstrak etanol kulit jeruk yang diformulasikan dalam lipid *nanoparticles* (LNP) yang memiliki ukuran partikel (245 nm) setiap 2 kali sehari

selama 5 minggu. Pengamatan makroskopik fotoaging dilakukan dengan memotret punggung tikus. Eutanasia dilakukan dan sampel kulit dikumpulkan (berukuran 4 mm) untuk analisis biokimia. Sampel dihomogenisasi dalam buffer ekstraksi 1,5 mL (mengandung 10 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100) per gram jaringan menggunakan homogenizer kaca, campuran diinkubasi ditempatkan di atas es dan disonikasi selama 20-30 detik kemudian disentrifugasi pada 5000 rpm pada 15 menit dan supernatan dikumpulkan untuk pengukuran kolagen tipe I, aktivitas Cyclooxygenase-2 (COX-II), Elastin, Prostaglandin E2, C-Jun N-Terminal Kinases (JNK), Malondialdehyde (MDA), and Superoxide dismutase (SOD) yang diuji dengan menggunakan metode kolorimetri. Hasil pengujian menunjukkan penggunaan krim ekstrak etanol kulit jeruk dengan formulasi nanopartikel lipid dapat meningkatkan kadar kolagen dan SOD secara signifikan, sedangkan kadar PGE2, COX2, JNK, MDA, dan elastin berkurang. Hal ini menunjukkan aktivitas anti-penuaan dari cream yang mengandung ekstrak kulit jeruk dengan formulasi nanopartikel lipid yang disiapkan mewakili produk kosmetik perawatan kulit yang aman, nyaman, dan menjanjikan. (Reham *et al.*, 2021)

Krim yang mengandung niosom dengan ekstrak beras ketan merah memiliki potensi *anti-aging* melalui pengujian secara klinis yang dilakukan pada 20 volunteer yang terdiri dari 10 laki-laki dan 10 perempuan (usia 24-56 tahun) Sampel dioleskan pada area 4×4 cm² di lengan bagian bawah 1 kali sehari selama 28 hari. Disiapkan 3 formulasi (F0: Blanko; F1: Kontrol Positif; F2 : Sediaan Uji). Dilakukan pengukuran kondisi kulit volunteer meliputi hidrasi kulit, pigmentasi, topografi, dan elastisitas sebelum aplikasi sampel pada hari ke 0 dan setelah

aplikasi sampel pada hari ke 7, 14, 21 dan 28, dan setelah tidak ada aplikasi sampel selama 7 hari (periode wash-out). Pengukuran dilakukan menggunakan alat Corneometer (hidrasi), Mexameter (melanin), Visiometer (topografi) dan Cutometer (elastisitas). Hasil menunjukkan krim mengandung niosom dengan ekstrak beras ketan ungu dengan konsentrasi 1% b/v dapat menurunkan indeks melanin yang signifikan dan kekasaran kulit masing-masing penurunan sebesar -14,05 dan -9,95% yang dibandingkan dengan placebo (F0) dan kulit tanpa perlakuan. Efek terhadap indeks melanin dan kekasaran kulit yang dihasilkan setara dengan produk komersial yang mengandung ekstrak Ma-had (F1). Persentase peningkatan hidrasi kulit, perpanjangan elastik kulit dan pemulihan elastik kulit dengan formulasi ini berturut-turut adalah +48,73, -24,51 dan +35,98% yang dibandingkan dengan placebo (F0) dan kulit tanpa perlakuan. Efek terhadap hidrasi kulit, perpanjangan elastik kulit dan pemulihan elastik kulit setara dengan produk komersial yang mengandung ekstrak Ma-had (F1) (Manosroi *et al.*, 2021).

Essense ekstrak biji anggur terenkapsulasi (E-AGSE) menunjukkan aktivitas *anti-aging* melalui pengujian *in vitro* memanfaatkan fibroblas dermal manusia primer (HDFBs) dan melanosit manusia normal (NHMCs). HDFBs dirawat selama 24 jam, dan RNA total diisolasi untuk mengukur ekspresi gen kolagen III menggunakan PCR kuantitatif (qPCR). Kolagen I dan kadar protein elastin diukur melalui imunofluoresensi dan hasilnya menunjukkan bahwa E-AGSE (0,1%) secara signifikan meningkatkan kolagen I (232%), kolagen III (102%), dan elastin (131%). Melanosit manusia normal (NHMCs) diperlakukan selama 72 jam dan dipanen untuk evaluasi kandungan melanin. Tingkat melanin diukur dengan uji kolorimetri. Data mewakili rata-rata \pm SD

kumulatif dari tiga percobaan independen. $**P \leq 0,01$ menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan sel yang tidak diobati. Pada pengujian in vivo dilakukan pada 31 sukarelawan wanita berkulit sensitif (usia 28-50 tahun). Essence enkapsulasi yang mengandung 0,02% ekstrak biji anggur diaplikasikan dua kali sehari selama 28 hari. Analisis gambar dari foto yang diambil dengan VISIA CR. Hasil menunjukkan kerutan berkurang secara signifikan sebesar 12%, dan terus membaik setelah 4 minggu hingga mencapai 13%.

Gel yang mengandung ekstrak *Cynara scolymus* L menunjukkan aktivitas *anti-aging* melalui pengujian antioksidan secara in vitro dengan menguji aktivitas penangkapan ROS (*Reactive oxygen species*) melalui teknik fluorimeter menggunakan 2,7 dichlorodihydrofluorescein diacetate dan sel sub-konfluen HaCaT. Asam askorbat digunakan sebagai kontrol negatif dan H₂O₂ atau radiasi UVB digunakan sebagai media yang menginduksi stres oksidatif. Konsentrasi ekstrak ekstrak CS, fraksi CSC dalam formulasi di setiap sel pelat mikro adalah 1 mg/mL. Hasil menunjukkan bahwa asam askorbat digunakan sebagai referensi antioksidan dan menunjukkan persentase reduksi ROS tertinggi dengan 95,7% dan Ekstrak CS dan fraksi CSC masing masing menunjukkan nilai reduksi $92,8 \pm 1$ dan $94,2 \pm 1$ %. Kedua pengujian mengungkapkan efek pembersihan ROS yang kuat untuk ekstrak CS dan fraksi CSC, karena hasilnya mirip dengan asam askorbat sebagai antioksidan kuat yang diakui. Pengujian in vivo dilakukan pada 50 relawan sehat. Hari pertama ditempel 3 sediaan selama 24 jam pada lengan bawah (kiri dan kanan), dua patch berisi formulasi dan yang lainnya adalah kontrol. Selanjutnya larutan karoten diterapkan di area lengan bawah yang sama. Setelah 15 menit aplikasi -karoten,

warna diukur di semua area. Area tersebut kemudian disinari dengan lampu UVA dan diukur warnanya kembali. Alat yang digunakan untuk mengukur warna adalah Chromameter Minolta CR-400 Evaluasi dilakukan pada hari pertama (H0) dan setelah 28 hari (D28) menggunakan prosedur yang sama. Hasil menunjukkan kapasitas antioksidan sediaan emulsi dan gel ekstrak CS dengan masing-masing penurunan 75,8% dan 87,0% dalam aktivitas oksidan radiasi UVA ($p < 0,05$). Matriks gel mungkin dapat melepaskan ekstrak CS dengan cara yang lebih efisien dan lebih cepat daripada matriks emulsi (Marques et al 2017).

SIMPULAN

Berdasarkan data-data hasil penelitian yang telah di telaah dapat disimpulkan bahwa telah dilakukan pengujian aktivitas *anti-aging* dalam berbagai bentuk sediaan kosmetik dengan menggunakan beberapa metode pengujian baik in vivo ataupun in vitro. Metode pengujian yang dilakukan adalah DPPH, kultur fibroblast dermal manusia, uji pada tikus, dan uji klinis pada manusia. Dari hasil telaah artikel pada sediaan kosmetik tersebut lebih banyak menggunakan uji in vivo dengan uji klinis pada sukarelawan sesuai dengan kebutuhannya.

Pengujian sediaan kosmetik digunakan untuk pengujian toksisitas dan pembuktian klaim dalam penandaan kosmetik yaitu peningkatan kelembaban pada kulit, regenerasi epidermal, proteksi terhadap paparan sinar UV matahari, pigmentasi kulit menua dan klaim kosmetik lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

Amer RI, Ezzat SM, Aborehab NM, Ragab MF, Mohamed D, Hashad A, Attia D, Salama MM, Bishbishy MHE. 2021.

- Downregulation of MMP1 Expression Mediates the Anti-aging Activity of Citrus Sinensis Peel Extract Nanoformulation in UV Induced Photoaging in Mice. *Biomedicine Pharmacotherapy*.138.
- Anggraini NB, Elya B, Iskandarsyah. 2021. Antielastase Activity of Macassar Kernels (*Rhus javanica*) Stem Extract and Skin Elasticity Evaluation of Its Topical Gel Formulation. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*.
- Desai J, Mallya R. 2021. Development of Green Coffee Beans Extract Loaded Anti-aging Liposomal Gel. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 55(4):979-988.
- Eren B, Tranriverdi TS, Kose FA, Ozer O. 2018. Antioxidant Properties Evaluation of Topical Astaxanthin Formulations as Anti-aging Products. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 1 –9
- Ginting HS, Fachrial E, Lister INEL, Amansyah A. 2021. Anti-aging Activities of Asparagus Gel Ethanol Extract in Cosmetic Gel Agent for Facial Skin. *Majalah Kedokteran Bandung*. 53(3):119-125.
- Indarti K, Apriani EF, Wibowo AE, Simanjuntak P. 2019. Antioxidant Activity of Ethanolic Extract and Various Fractions from Green Tea (*Camellia sinensis* L.) Leaves. *Pharmacogn Journal*. 11(4):771–776.
- Iskandar B, Lukman A, Elfritri O, Surboyo SMDC. 2021. Formulasi Dan Uji Aktivitas Anti-aging Gel Lendir Lidah Buaya (*Aloe vera* Linn.). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 19:154-165.
- Kim KY, Lee EJ, Whang WK, Park CH. 2019. In Vitro and In Vivo Anti-aging Effects of Compounds Isolated from *Artemisia iwayomogi*. *Journal of Analytical Science and Technology*. 10(35):2-8.
- Kuno N, Matsumoto M. 2004. Skin Beautifying Agent, Antiaging Agent for Skin, Whitening Agent and External for The Skin. US. 6,682,763 B3.
- Liang T, Yue W, Li Q. 2010. Perbandingan Kandungan Fenolik dan Aktivitas Antioksidan *Apocynum venetum* L. (*Luo-bu-Ma*) dan dua spesies alternatifnya. *Int J Mol Sci*. 11(11):4452-64.
- Mahadi SB, Handayani SA, Widowati S, Wilsen, Dewani W, Fachrial E, Lister ENI. 2019. Antioxidant and Anti-tyrosinase Activities of Aloe vera Rind and Gel Extracts. *Global Medical and Health Communication*. 7(3):170-176.
- Manosroi J, Chankhampan C, Kitdamrongtham W, Zhang J, Abe M, Akihisa T, et al. 2020. In Vivo Anti-aging Activity of Cream Containing Niosomes Loaded with Purple Glutinous Rice (*Oryza sativa* Linn.) eExtract. *International Journal of Cosmetic Science*. 42(6).
- Marquesa P, Martob J, Gonçalvesb LM, Pachecoc R, Fitase M, Pinto P, et al. 2017. *Cynara Scolymus* L.: A Promising Mediterranean Extract for Topical Anti-aging Prevention. *Industrial Crops & Products*. 109:699-706
- Rafique M, Shah SNH. 2020. Anti-Ageing Potential of a Cream (W/O Emulsion) Containing Grape Seed Extract (GSE): Formulation and in vivo Evaluation of Effectiveness Using Non- Invasive Biophysical Technique. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*. 10(4):1-9.
- Rohmani S, Dinda KE, Ainurofiq A. 2020. Formulation and Evaluation of The Cream Made from Potassium Azeloyl Diglycinate as an Anti-aging. *Journal of Physics:*

- Conference Series. 1-12.
- Siregar CSD, Reveny J, Dalimunthe A. 2019. Formulation and Clinical Evaluation of Anti-aging Activity of Blemish Balm Cream Vitamin E and Determination of SPF Value with Spectrophotometry. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 7(6): 35-42.
- Swastika A, Purwanto M. 2013. Antioxidant activity of cream dosage form of tomato extract (*Solanum lycopersicum* L.). *Tradit. Med. J.* 18:132–140.
- Tao K, Guo L, Hu X, Fitzgerald C, Rouzard K, Healy J, et al. 2021. Encapsulated Activated Grape Seed Extract: A Novel Formulation with Anti-aging, Skin-Brightening, and Hydration Properties. *Cosmetics*. 9(1):4.
- Tutik, Feladita N, Junova H, Anatasia I. 2021. Formulasi Sediaan Gel Moisturaizer Anti-aging Ekstrak Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L) sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 4 (1): 93-106.
- Yusuf NA, Fatmawaty A. 2017. Formulation and in vivo Effectiveness Test of Albumin Gel Isolated from White Egg as Anti-aging. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*. 2(1): 9-12.
- Zouboulis CC, Boschnakow A. 2001. Chronological aging and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol*. 26:600-607.