



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



Pengembangan Probiotik Sebagai Krim *Anti Aging* Dalam Perawatan Kulit : *Studi In Vivo*

Elasari Dwi Pratiwi, Susanti*

Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Lamongan, Jawa Timur, Indonesia
Jl. Raya Plalangan Plosowahyu KM.02 Lamongan

*E-mail: edpratiwi8@gmail.com

(Submit 17/10/2022, Revisi 20/11/2023, Diterima 20/12/2022, Terbit 01/01/2023)

Abstrak

Penuaan kulit dapat disebabkan oleh faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik, seperti paparan radiasi *ultraviolet* (UV) yang secara terus-menerus sehingga dapat merusak kulit manusia. Sediaan topikal paling sering digunakan dalam melindungi kulit dari paparan sinar UV yaitu tabir surya, namun penambahan zat kimia ke dalam sediaan krim tabir surya dapat menyebabkan terjadinya efek samping. Penggunaan probiotik telah berkembang pesat di beberapa negara baik sebagai produk pangan hingga produk kecantikan. Penelitian tentang probiotik sebagai agen terapi dalam perawatan kulit masih sangat minim dilakukan, maka dalam penelitian ini akan dibuat formulasi probiotik dalam sediaan krim serta dilakukan uji karakteristik dan efektivitasnya secara *in vivo* dengan menggunakan model hewan mencit yang dipaparkan sinar UV. Penelitian terdiri dari pembuatan formula krim probiotik dengan konsentrasi 1 mL (F1), 2 mL (F2), dan 4 mL (F3) dengan tipe emulsi air dalam minyak dan dilanjutkan dengan evaluasi terhadap karakteristik fisik. Selanjutnya dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk mengetahui efektivitas krim probiotik terhadap perbaikan kerutan dan kelembaban kulit mencit yang terpapar sinar UV. Hasil karakteristik krim probiotik menegaskan bahwa krim probiotik F1, F2 dan F3 memiliki bentuk semi padat dengan tipe emulsi air dalam minyak (A/M), daya sebar, pH dan viskositas yang signifikan terhadap basis. Selanjutnya hasil pengujian *in vivo* menunjukkan bahwa secara visual krim probiotik F1, F2 dan F3 mampu menghilangkan kerutan atau garis-garis halus dan meningkatkan kelembaban kulit mencit yang terpapar sinar UV. Dengan demikian, probiotik memiliki potensi sebagai agen terapi dalam perawatan kulit.

Kata kunci: *Anti aging*, Probiotik, *in vivo*

Pendahuluan

Penuaan dini didefinisikan sebagai proses fisiologi yang tidak dapat dihindari dan akan terus dialami oleh setiap manusia baik pria maupun wanita¹. Penuaan dini terjadi karena adanya proses degenerasi fungsi sel yang bergantung pada usia (*factor intrinsic*) atau terjadi karena akumulatif dari paparan lingkungan (*extrinsic factor*). Faktor tersebut menyebabkan gangguan terhadap dehidrasi pada kulit, kulit kering, meningkatkan nilai pH serta dapat menghasilkan spesies oksigen (ROS) yang bereaksi dengan sistem antioksidan^{2,3}. Kerusakan pada kulit menyebabkan peningkatan sel-sel inflamasi, pengurangan matriks ekstraseluler sel-sel kulit, dan gangguan serat kolagen yang menyebabkan kerutan^{4,5,6}.

Sediaan topikal paling sering digunakan dalam melindungi kulit dari paparan sinar UV, yaitu tabir surya. Efikasi formulasi tabir surya harus memiliki *Sun Protection Factor* (SPF) dan *carrier* yang meningkatkan bahan aktif menembus lapisan kulit. Mekanisme kerja tabir surya dapat memantulkan, menyebarkan, atau menyerap sinar UV^{7,8,9}. Namun, penambahan zat kimia pada sediaan tabir surya dapat menyebabkan terjadinya efek samping, seperti iritasi dan dapat meresap ke dalam aliran darah yang menyebabkan toksisitas sistemik atau bertindak sebagai pengganggu endokrin¹⁰. Studi klinis terbaru melaporkan bahwa penggunaan kosmetik dengan penambahan probiotik mampu memberikan efek penyembuhan pada *sunburn*, eksim atopik, dermatitis atopik, menyembuhkan luka bakar, mengobati jerawat, mencegah penuaan dini, dan meregenerasi kulit^{11,12}.

Probiotik didefinisikan sebagai bakteri yang membantu menyeimbangkan bakteri “baik” dan “jahat” dalam tubuh. Sebagian besar probiotik berasal dari asam laktat dari *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Probiotik yang paling banyak digunakan dalam perawatan kulit yaitu *Enterococcus*, seperti *E. faecium*; *Lactobacillus*, seperti *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei* *L. Bulgaricus*; *Bifidobacterium*, seperti *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. remaja*¹³. Industri kosmetik yang mengembangkan produk perawatan kulit telah memahami pentingnya probiotik sebagai “bahan bioaktif” dalam meningkatkan kecantikan serta fungsi kulit^{14,15}. Tidak hanya itu, manfaat lain yang dilaporkan untuk kulit dari penggunaan kosmetik probiotik adalah mampu mempercepat proses peremajaan kulit¹⁶, perbaikan jaringan kulit¹¹, perlindungan terhadap sinar ultraviolet (UV)¹⁷, dermatitis atopik¹⁸ dan membantu proses penyembuhan luka¹⁹.

Berdasarkan uraian di atas, probiotik dipilih sebagai agen terapi baru dalam mengurangi dan mencegah kerusakan kulit akibat paparan sinar UV. Permasalahan yang ingin dipecahkan dalam penelitian ini adalah penelitian tentang probiotik sebagai agen terapi perawatan kulit belum banyak dilakukan, maka dalam penelitian ini akan dibuat formulasi probiotik dalam sediaan krim serta dilakukan uji karakteristik dan efektivitasnya secara *in vivo* dengan menggunakan model hewan mencit galur balb/c yang dipaparkan sinar UV C. Kontribusi hasil penelitian ini diharapkan mampu

meningkatkan dan menjawab tantangan baru terhadap penggunaan probiotik pada sediaan kosmetik sehingga memberikan kontribusi terhadap pengembangan produk kosmetik di Indonesia.

Metode

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah viskometer (*Brookfield Ametek*), waterbath (*Huanghua Faithul Instrument*), sentrifuge (*DLAB*), pH universal, timbangan digital (*Shimadzu*), sonikator (*Hanker Electronics Supervised*), inkubator (*Memmert*), mikroskop (*Olympus*), vortex (*DLAB*), lumpang dan alu (*Rofa, Indonesia*), UV Stick (*Fitcare*), pencukur bulu (*Style Electric Clippert*), dan alat gelas (*Pyrex*).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah probiotik *Lactobacillus bularicus* (*SIP Malang*), PBS (*Phosphate Buffered Saline*) (*vivantis*), asam stearat (*wilmar*), PEG 1500 (*Bratachem*), PEG 400 (*Bratachem*), lesitin (*Bratachem*), minyak biji gandum (*Naturalpedia*), *tea tree oil* (*Orion Nature*), triethanolamine (*Bratachem*), air suling (*SIP Surabaya*), kloroform (*Merck*), metanol (*Merck*), pakan mencit, alcohol, kapas, betadin, metilen blue.

Prosedur Kerja

1. Ekstraksi Probiotik

Bakteri (*Lactobacillus Bacteria*) dicuci dengan menggunakan larutan PBS (*Phosphate Buffered Saline*), kemudian disuspensikan kembali dengan pelarutnya dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 1 jam. Setelah itu, suspensi bakteri disentrifugasi, filtratnya didispersikan kembali dalam larutan PBS dan disonikasi selama 30 detik. Bakteri diekstraksi dengan menggunakan campuran kloroform dan metanol (9:1), kemudian dihomogenkan dengan menggunakan vortex dan disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 2000 rpm. Hasil ekstraksi bakteri disimpan pada suhu 4°C sebelum ditambahkan pada formula krim¹⁷.

2. Prosedur Formulasi Krim Probiotik

Formulasi krim probiotik dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Tipe krim yang akan dibuat yaitu emulsi air dalam minyak (A/M). Asam stearate, PEG 1500 : lecithin (7:1), minyak biji gandum : tea-tree oil (9:1) dilarutkan dalam fase minyak dan dipanaskan hingga suhu mencapai 70°C. Larutan PEG 400 : gliserin (1:1) dan triethanolamine dilarutkan dalam fase air dan dipanaskan hingga suhu mencapai 70°C. Selanjutnya, fase air ditambahkan secara perlahan ke dalam fase minyak dengan pengadukan terus-menerus hingga terbentuk emulsi yang homogen. Campuran basis didiamkan hingga suhu 45°C, kemudian ditambahkan probiotik (*Lactobacillus Bacteria*)¹⁷.

Tabel 1. Formulasi Krim Probiotik

Bahan	Basis	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Probiotik (<i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	-	1 mL	2 mL	4 mL
Asam stearate	4 gram	4 gram	4 gram	4 gram
PEG 1500 : Lesitin (7:1)	5 gram	5 gram	5 gram	5 gram
Minyak biji gandum : <i>Tea-tree oil</i> (9:1)	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL
<i>Triethanolamine</i>	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
PEG 400 : Gliserin (1:1)	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

3. Evaluasi mutu sediaan krim probiotik

a. Uji Organoleptis

Penentuan organoleptis sediaan krim probiotik diamati secara visual dengan mengamati bentuk, warna dan bau (rambutan)²⁰.

b. Uji Homogenitas

Penentuan homogenitas sediaan krim probiotik diamati secara visual dan sentuhan²¹.

c. Uji Daya Sebar

Penentuan daya sebar sediaan krim probiotik menggunakan beban seberat 50 gram. Sebanyak 1 gram krim diletakkan di tengah kaca bulat dan diletakan beban seberat 50 gram, kemudian didiamkan selama 1 menit dan amati diameter krim yang menyebar²².

d. Uji Tipe Sediaan

Penentuan tipe emulsi dilakukan dengan metode warna menggunakan metilen blue. Sebanyak 0,5 gram krim dioleskan pada kaca objek, kemudian ditambahkan dengan 1 tetes larutan metilen blue, diaduk hingga homogen dan diamati. Tipe krim M/A ditandai dengan berwarna biru yang terdistribusi merata pada sediaan krim²¹.

e. Uji pH

Penentuan pH krim probiotik dilakukan dengan menggunakan pH universal.

f. Uji Viskositas

Penentuan viskositas krim probiotik menggunakan viskometer (*Brookfield Ametek*). Sebanyak 50 mL krim probiotik dimasukan kedalam gelas kimia, kemudian diuji menggunakan *spindle* No. 7 pada kecepatan 50 rpm²².

4. Studi *In Vivo*

Pengujian dilakukan sesuai dengan peraturan pengujian terhadap hewan. Hewan uji yang digunakan yaitu mencit galur balb/c usia 2-3 bulan, BB 20-30 gram. Hewan uji dibagi dalam 4 kelompok terdiri dari kelompok basis, formula 1, formula 2 dan formula 3. Kulit mencit dicukur sekitar 2 cm² menggunakan *pet trimmer paw*. Setelah itu, kulit

mencit disinari dengan sinar UV C (265-280 nm) selama 14 hari. Sediaan krim probiotik diaplikasikan pada kulit mencit yang dipaparkan sinar UV C dan diamati selama interval waktu 0, 7, 14, 21 dan 28 hari dengan melihat perbaikan kerutan dan kelembaban kulit mencit yang terpapar sinar UV C¹⁷. Evaluasi aktivitas *anti aging* dilakukan dengan cara pengamatan visual menggunakan alat lup diameter 75 mm. Kondisi kulit mencit dilihat sebelum dan sesudah memakai sediaan krim probiotik selama 28 hari.

5. Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan software SPSS versi 22 dengan prinsip ANOVA kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan.

Hasil

Hasil Pembuatan Formula Krim Probiotik



Gambar 1. Hasil Formulasi Sediaan Krim Probiotik : B (Basis Krim), F1 (Probiotik 1 mL), F2 (Probiotik 2 mL), dan F3 (Probiotik 4 mL).

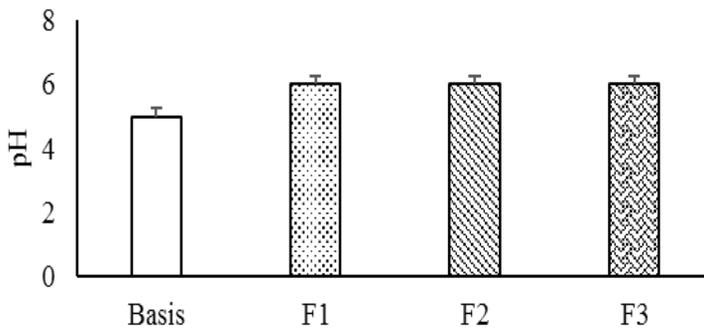
Hasil Uji Karakteristik Sediaan Krim Probiotik

Tabel 1. Hasil Pengujian Karakteristik Sediaan Krim Probiotik

Pengamatan	Basis	F1	F2	F3
Organoleptis				
Bentuk	Semi Solid (Sedikit Berminyak)	Semi Solid	Semi Solid	Semi Solid (Sedikit Cair)
Warna	Putih Kuning	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Tea Tree Oil	Khas Tea Tree Oil	Khas Tea Tree Oil	Khas Tea Tree Oil
Homogenitas				
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
Tipe Sediaan Krim				
Tipe Sediaan Krim	A/M	A/M	A/M	A/M

Pembuatan krim probiotik yaitu emulsi minyak dalam air (M/A). Berdasarkan hasil pengamatan fisik terlihat bahwa krim probiotik memiliki warna dan bentuk yang menarik karena memiliki warna putih dan menghasilkan sediaan krim yang homogen. Hal ini menunjukkan bahwa probiotik dengan menggunakan basis M/A mampu membentuk krim yang secara fisik memiliki bentuk dan warna yang baik.

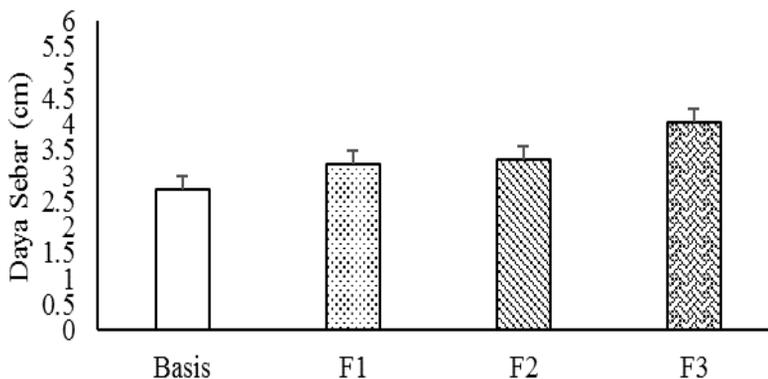
Uji pH



Gambar 2. Hasil Uji pH Sediaan Krim Probiotik F1 (Probiotik 1 mL), F2 (Probiotik 2 mL) dan F3 (Probiotik 4 mL). (n=3).

Uji pH bertujuan untuk mengetahui tingkat keasaman dari sediaan krim. Hasil pengujian pH pada krim probiotik yaitu F1, F2 dan F3 memiliki pH 6 sedangkan basis memiliki pH 5. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pH sediaan krim probiotik masih berada pada rentang pH kulit yaitu 4,5 – 6,4 sehingga pH sediaan krim probiotik dapat dikategorikan aman saat diaplikasikan pada kulit dan tidak menyebabkan iritasi pada kulit²³.

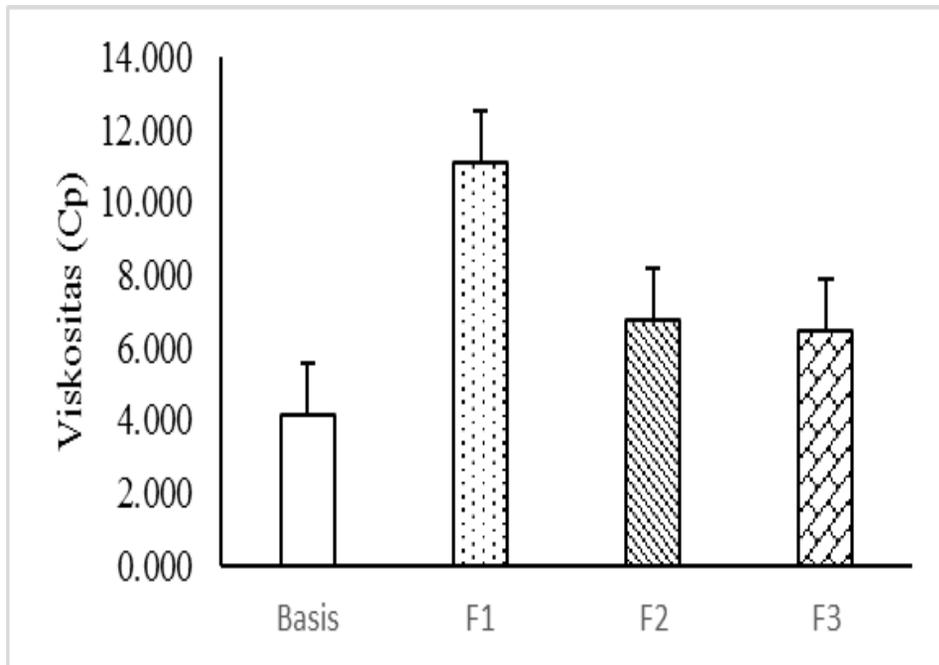
Uji Daya Sebar



Gambar 2. Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Krim Probiotik. F1 (Probiotik 1 mL), F2 (Probiotik 2 mL) dan F3 (Probiotik 4 mL). (n=3). * $p < 0,05$ dibandingkan basis

Uji daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan menyebar krim probiotik saat dioleskan. Hasil statistik menunjukkan bahwa krim probiotik F1, F2 dan F3 berbeda signifikan dibandingkan basis. Hal ini menunjukkan bahwa dengan adanya penambahan probiotik dalam sediaan krim dapat meningkatkan daya sebar. Berdasarkan **Gambar 2**, maka dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi konsentrasi probiotik yang ditambahkan dalam sediaan krim semakin baik kemampuan menyebar krim probiotik saat dioleskan.

Uji Viskositas



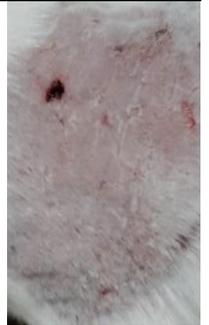
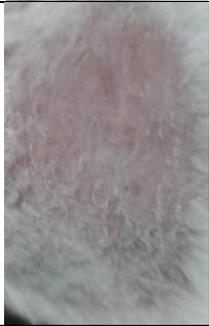
Gambar 2. Hasil Uji Viskositas Sediaan Krim Probiotik. F1 (Probiotik 1 mL), F2 (Probiotik 2 mL) dan F3 (Probiotik 4 mL). (n=3). * $p < 0,05$ dibandingkan basis

Pengujian viskositas krim probiotik bertujuan untuk mengetahui seberapa kental krim probiotik yang dihasilkan sehingga nilai viskositas tersebut menyatakan kekuatan krim probiotik untuk mengalir. Hasil statistik menunjukkan bahwa krim probiotik F1, F2 dan F3 berbeda signifikan dibandingkan basis. Hal ini menunjukkan bahwa dengan adanya penambahan probiotik dalam sediaan krim dapat meningkatkan kekentalan (viskositas) dari sediaan krim. Perubahan viskositas dapat dipengaruhi oleh suhu, pH, dan proses fermentasi dari bakteri serta konsentrasi bahan aktif²⁴.

Hasil Studi In Vivo

Pengamatan *In Vivo* dilakukan dengan menggunakan 4 kelompok hewan uji yaitu basis, F1, F2 dan F3 yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit (Tabel 2). Pengamatan dilakukan selama 7, 14, 21 dan 28 hari dengan melihat secara visual perbaikan kerutan dan kelembaban kulit mencit yang terpapar sinar UV C. Berdasarkan pengamatan secara visual menggunakan alat lup diameter 75 mm terhadap kerutan dan kelembaban selama 28 hari diperoleh hasil yang signifikan dibandingkan basis.

Tabel 2. Pengamatan *In Vivo* terhadap perbaikan kerutan dan kelembaban kulit hari Ke-0, 7, 14, 21 dan 28

Perlakuan	Hari				
	0	7	14	21	28
Basis					
F1					
F2					
F3					

Pembahasan

Berbagai bahan formulasi dioptimalkan untuk menemukan kondisi optimal untuk menghasilkan sediaan krim yang stabil dan selanjutnya dapat dibuat sediaan krim dengan menggunakan bahan aktif probiotik. Probiotik *Lactobacillus bulgaricus* diekstraksi menggunakan campuran kloroform dan methanol (9:1) dengan tujuan untuk mendapatkan probiotik *Lactobacillus bulgaricus* murni. Penambahan probiotik *Lactobacillus bulgaricus* murni dalam sediaan kosmetik mampu meningkatkan daya tahan kulit terhadap faktor lingkungan dan memulihkan kondisi kulit lebih cepat setelah terpapar radiasi sinar UV^{25,26}.

Hasil ekstraksi probiotik selanjutnya diformulasikan kedalam sediaan krim dengan tipe emulsi air dalam minyak (A/M), sehingga mudah dicuci dengan air dan memberikan kepatuhan konsumen yang lebih baik. Konsentrasi probiotik 1 mL (F1), 2 mL (F2) dan 4 mL (F3) dipilih berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kaur, *et al* tahun 2019 yang menyatakan bahwa penggunaan probiotik konsentrasi 1 mL memiliki sifat fisikokimia dan efektivitas yang diinginkan sebagai sediaan topikal¹⁷.

Krim probiotik yang dihasilkan selanjutnya dilakukan pengujian karakteristik fisik yang meliputi organoleptis, homogenitas, tipe emulsi, daya sebar dan viskositas. Pengamatan organoleptis bertujuan untuk melihat tampilan fisik sediaan secara visual dengan mengamati bentuk, warna dan bau. Berdasarkan hasil pengamatan secara organoleptis (Gambar 1 dan Tabel 1) menunjukkan bahwa secara fisik krim probiotik pada masing-masing formula F1, F2 dan F3 memiliki bentuk semi solid dengan warna putih, bau khas *tea tree oil* dan memiliki tipe emulsi minyak dalam air (M/A), namun untuk F3 bentuk sediaan yang dihasilkan agak sedikit cair. Hal ini dikarenakan penambahan probiotik dalam sediaan krim mempengaruhi bentuk sediaan.

Pengujian homogenitas bertujuan untuk melihat homogenitas dari sediaan krim, apakah zat aktif tercampur secara merata pada basis krim. Pengujian ini dilakukan dengan pengamatan secara visual. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa ketiga formula krim probiotik tidak terdapat butiran-butiran kasar. Hal ini membuktikan bahwa krim probiotik homogen secara fisik yang menandakan bahwa semua komponen tercampur secara sempurna. Selanjutnya, dilakukan pengujian pH. Pengujian pH dimaksudkan untuk mengetahui tingkat keasaman pada sediaan krim sehingga menjamin sediaan krim yang dihasilkan tidak menyebabkan iritasi pada kulit. Hasil pengujian pH sediaan krim probiotik dapat dilihat pada gambar 2, bahwa ketiga formula probiotik memiliki pH 6 sedangkan basis memiliki pH 5. Penggunaan *triethanolamin* dalam formulai sediaan krim probiotik sangat menentukan pH formulasi akhir, hal ini dikarenakan *triethanolamin* memberikan suasana basa pada formula. Namun, pH ketiga formulasi krim probiotik menunjukkan pH yang sesuai untuk penggunaan secara topikal.

Pengujian daya sebar bertujuan untuk mengetahui seberapa besar kemampuan krim untuk dapat merata pada saat diaplikasikan ke kulit. Berdasarkan hasil statistik uji daya sebar (Gambar 3), menunjukkan bahwa ketiga krim probiotik signifikan terhadap basis dengan nilai signifikansi $<0,05$. Nilai daya sebar sediaan krim probiotik berkisar pada 3 cm dan 4 cm dan dapat dinyatakan bahwa daya sebar dari ketiga sediaan krim probiotik sangat kaku. Hal ini berbanding terbalik dengan pengujian viskositas. Berdasarkan hasil statistik uji viskositas (Gambar 4) menunjukkan ketiga formula krim probiotik signifikan terhadap basis dengan nilai signifikansi $<0,05$. Nilai viskositas berkisar antara 6.000 sampai 11.000 cPs.

Pengujian *in vivo* dilakukan untuk melihat perbaikan terhadap kerutan dan kelembaban yang dipaparkan sinar UV C. Pengujian *in vivo* dalam penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari komite etik penelitian Universitas Ahmad Dahlan (KEP UAD) dengan Nomor 022208050. Dalam pengujian ini, digunakan sebanyak 20 ekor dengan berat badan gram 150-250 gram. Mencit diadaptasi selama 14 hari dengan tujuan agar dapat beradaptasi dengan lingkungan baru dan mengurangi tingkat stress yang dapat mengganggu hasil penelitian. Selanjutnya, mencit dibagi menjadi 4 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Punggung mencit yang telah dicukur, selanjutnya dipaparkan sinar UV C selama 10 hari, dan diberi perlakuan krim probiotik F1, F2, F3 dan basis dengan cara mengaplikasikan krim ke punggung mencit. Pengamatan dilakukan selama 28 hari dengan interval hari ke-1, 7, 14 dan 28 (Tabel 2). Hasil evaluasi efektivitas *anti aging* yang diperoleh dengan cara pengamatan visual menggunakan alat lup diameter 75 mm menunjukkan krim probiotik F1, F2 dan F3 mampu memperbaiki kerutan pada kulit punggung mencit serta dapat meningkatkan kelembaban kulit. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa probiotik bukan hanya dimanfaatkan sebagai produk pangan dengan tujuan untuk menjaga kesehatan usus namun telah dikembangkan sebagai bahan aktif dalam perawatan dan dapat diklaim untuk penyembuhan jerawat, mencegah kerusakan kulit akibat radiasi sinar UV, menghidrasi kulit, dan mengurangi munculnya garis-garis halus dan kerutan (*antiaging*)¹³. Evaluasi aktivitas *anti aging* dilakukan dengan cara pengamatan visual menggunakan alat lup diameter 75 mm. Kondisi kulit mencit dilihat sebelum dan sesudah memakai sediaan krim probiotik selama 28 hari.

Kesimpulan

Probiotik memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan tubuh manusia baik pada pencernaan maupun perawatan kulit. Probiotik dapat diformulasikan kedalam sediaan krim dan memiliki efektivitas sebagai *antiaging*, dibuktikan dengan terlihat adanya perbaikan dan peningkatan kelembaban kulit.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini dibiayai oleh Kemendikbud Ristek tahun 2022 pada Program Penelitian Kompetitif Nasional Penelitian Dosen Pemula.

Daftar Pustaka

1. Rumanti RM, Fitri K, Kumala R, Leny L, Hafiz I. Pembuatan Krim Anti Aging dari Ekstrak Etanol Daun Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.). *Maj Farmasetika*. 2022;7(4):288. doi:10.24198/mfarmasetika.v7i4.38491
2. Kohl, E. et al. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatology Venereol JEADVnd Venereol*. 2011;25(8):873-884.
3. Poljšak, B. et al. Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2012;21(2):33-36.
4. Kim, M., Park HJ. Molecular mechanisms of skin aging and rejuvenation. *Intech*. Published online 2016:57-76.
5. Morita, A. et al. Molecular basis of tobacco smoke induced premature skin aging. *J Investig Dermatology Symp Proc*. 2009;14(1):53-55.
6. Pandel, R. et al. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN DermatologyDermatology*. Published online 2013:1-11.
7. Gour V, Agrawal P, Pandey V, et al. *Nanoparticles and Skin Cancer*. INC; 2021. doi:10.1016/b978-0-12-819793-6.00011-4
8. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12222-12248. doi:10.3390/ijms140612222
9. Dore, J.F.; Chignol MC. Tanning salons and skin cancer. *PhotoBiol Sci*. 2012;11:30-37.
10. Lopez-Hortas L, Torres MD, Falque E DH. Organic UV Filter Loaded Nanocarriers with Broad Spectrum Photoprotection. *Nanocosmetics*. Published online 2020:127-140.
11. Lew LC LM. Bioactives from probiotics for dermal health: Functions and benefits. *J Appl Microbiol*. 2013;114(5):1241-1253.
12. Puebla-Barragan S RG. Probiotics in cosmetic and personal care products: Trends and challenges. *Molecules*. 2021;26(5):1-11.
13. Pratiwi ED, Susanti S. Manfaat Probiotik dalam Perawatan Kulit: Review. *Maj Farmasetika*. 2021;6(4):359. doi:10.24198/mfarmasetika.v6i4.35690
14. Al-Saedi F, Dakhil IA, Hummod A NQ. Formulation and evaluation of acetic acid lotion for the treatment of wound infection. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2019;10(11):4827-4832. doi:10.5958/0976-5506.2019.03914.7
15. Alsaheb RAA, Aladdin A, Othman NZ et al. Lactic acid applications in pharmaceutical and cosmeceutical industries. *J Chem Pharm Res*. 2015;7(10):729-735.
16. Nisha K. Kurzekar DW. "Probiotics" In Skin Care Product - A Review. *Publ online 2018*.

17. Kaur K, Rath G. Formulation and evaluation of UV protective synbiotic skin care topical formulation. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(6):332-342. doi:10.1080/14764172.2019.1658878
18. Reid G, Abrahamsson T, Bailey M et al. How do probiotics and prebiotics function. *Microbes.* 2017;8(4):521-533.
19. Jung GW, Tse JE, Guiha I RJ. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *Cutan Med Surg.* 2013;17(2):114-122. doi:10.2310/7750.2012.12026
20. Nailufa Y NY. Formulasi Krim Epigallocatechin gallate Sebagai Anti Aging. *J Pharm Sci.* 2020;5(2):81-85.
21. Lecturer S, Perak M. FORMULATION AND EVALUATION OF NOVEL ANTIAGING CREAM CONTAINING. 2017;8(3):1056-1065. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.8(3).1056-65
22. Azkiya Z, Ariyani H SNT. Evaluasi sifat fisik krim ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. var. *rubrum*) sebagai anti nyeri. *Curr Pharmaceutica Sci.* 2017;1(1):12-18.
23. Naibaho, O. H., Yamlean, P. V. Y. and Wiyono W. Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*. *J Ilm Farm.* 2013;2(2):27-34.
24. Hardani. *Buku Ajar Farmasi Fisika*. Samudra Biru; 2022.
25. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Women's Dermatology.* 2015;1(2):85-89. doi:10.1016/j.ijwd.2015.02.001
26. Nisha K. Kurzekar DW. "Probiotics" In Skin Care Product - A Review. Published online 2018.

