



Narrative Review: Herbal Nanospray Sebagai Anti-Aging

*Mulyawati Widya Pratiwi, Triyadi Hendra Wijaya, Sumayyah, Dhadhang Wahyu Kurniawan**

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jawa Tengah, Indonesia

*E-mail: dhadhang.kurniawan@unsoed.ac.id

(Submit 05/03/2023, Revisi 09/03/2023, Diterima 05/04/2023, Terbit 09/04/2023)

Abstrak

Anti-aging menjadi upaya untuk mengurangi tanda-tanda penuaan kulit seperti adanya kerutan, kusam, dan flek hitam pada kulit. Banyak herbal dalam formula nanoteknologi dengan karakteristik cairan yang memiliki aktivitas *anti-aging* dapat dikembangkan menjadi sediaan *nanospray*. Ketika zat aktif berukuran nano kemudian dalam bentuk *spray* akan lebih mempermudah penghantaran zat aktif secara langsung dengan daya sebar yang luas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui secara ilmiah mengenai herbal *nanospray* yang dapat digunakan sebagai *anti-aging* dengan menggunakan desain studi *Narrative review*. Metode review dilakukan dengan menelusuri artikel-artikel ilmiah pada *Google scholar*, *PubMed*, dan *Science Direct* dengan menggunakan kata kunci "*Skin aging*", "*nanospray*", "*herbal nanotechnology*", "*herbal anti-aging*", "*natural products*" atau yang berkaitan dengan judul. Artikel-artikel ilmiah yang sesuai kemudian dikumpulkan, ditabulasi, dan dianalisis. Hasil dari artikel yang ditemukan berisikan herbal yang berpotensi sebagai *anti-aging* yang dibedakan berdasarkan aktivitasnya, seperti mampu melindungi dari penuaan kulit, mampu melindungi matriks kulit, dan mampu melembabkan kulit. Senyawa pada herbal yang berpotensi sebagai *anti-aging* yaitu senyawa polifenol dan vitamin sebagai antioksidan. Nanoteknologi dapat dimodifikasi menjadi teknologi *nanospray* sebagai *anti-aging* karena memiliki karakteristik berupa cairan sehingga dapat dimasukkan ke alat *spray*. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa herbal yang dapat berpotensi sebagai *anti-aging* umumnya karena mengandung metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antioksidan. Herbal tersebut dapat dimodifikasi menjadi *nanospray* melalui pendekatan nanoteknologi berbasis cairan.

Kata kunci: *Anti-aging*, Herbal, Nanospray

Pendahuluan

Penuaan atau *aging* adalah suatu proses progresif dari perubahan fisiologis pada suatu organisme yang mengacu pada penurunan fungsi biologis dan kemampuan organisme untuk beradaptasi dengan sistem stress oksidatifnya yang melibatkan kulit serta sistem pendukung kulit termasuk tulang, dan kompartemen subkutan. Penuaan biasa muncul pada saat memasuki usia 30 tahun, di mana manifestasi yang paling dominan terjadi di kulit. Kulit merupakan jaringan terbesar dan terluar yang menutupi tubuh, biasanya penuaan ditandai dengan adanya kerutan, kusam, dan flek hitam di kulit [1–3]. Di Indonesia berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2017 [4] jumlah populasi lansia sebanyak 13,66 juta (9,03%) jiwa dan diprediksi jumlah populasi lansia akan meningkat pada tahun 2035 sebesar 48,19%.

Penuaan dikategorikan menjadi 2 tipe, yaitu penuaan intrinsik dan penuaan ekstrinsik. Penuaan intrinsik adalah proses penuaan secara umum, diakibatkan oleh genetik dan pertambahan usia yang ditandai dengan kulit tampak kering dan pucat dengan kerutan halus. Sedangkan, penuaan ekstrinsik ialah proses penuaan yang biasanya disebabkan faktor lingkungan luar yang ditandai dengan penuaan dini seperti terdapat kerutan kasar pada kulit, ketidakseimbangan pigmen kulit atau belang. Penuaan ekstrinsik menjadi penyebab utama dalam mempercepat penuaan kulit karena paparan sinar matahari yang mengandung sinar ultraviolet (UV), sehingga penuaan ekstrinsik dapat disebut juga sebagai *photoaging* [5].

Anti-aging adalah suatu upaya yang bertujuan untuk memperlambat dan mengurangi tanda-tanda penuaan. Penggunaan antioksidan merupakan salah satu pendekatan yang efektif untuk mencegah gejala yang berkaitan dengan penuaan. Antioksidan merupakan senyawa kimia yang mampu menetralkan agen radikal bebas. Umumnya antioksidan berperan sebagai senyawa *anti-aging* karena mampu menjaga kestabilan radikal bebas (*Reactive Oxygen Species-ROS*). Dengan menjaga ROS akan membantu memelihara homeostasis dalam tubuh sehingga penuaan dapat dicegah [6].

Seiring berkembangnya zaman, *anti-aging* telah banyak dikembangkan dari tanaman herbal karena dinilai memiliki efek samping lebih sedikit daripada produk *anti-aging* dari bahan kimia sintetis. Tanaman berkhasiat obat atau disebut obat herbal saat ini sangat digemari oleh masyarakat dikarenakan produk dari alam diyakini masih jarang ditemukan efek sampingnya, mudah didapatkan, dan harganya tergolong terjangkau [7].

Tanaman herbal saat ini semakin banyak dikembangkan menjadi NDDS (*Novel Drug Delivery System*) berukuran nano atau biasa disebut dengan nanoherbal, dimana dengan teknologi *nanocarrier* akan membawa jumlah zat aktif dari tanaman herbal yang optimal ke reseptor sehingga pengobatan lebih efektif dengan meningkatkan ketersediaan hayati dan toksisitas yang lebih sedikit [8]. Menurut penelitian Hakim *et al* (2018) [9], menyatakan bahwa sediaan nanoemulsi dari ekstrak *virgin olive oil* sebagai *anti-aging* efektivitasnya lebih baik bila dibandingkan dengan sediaan emulsi biasa, karena sediaan nanoemulsi dapat mempermudah penetrasi ke lapisan kulit dan absorpsi zat aktif menjadi lebih banyak. Nanoteknologi memiliki banyak bentuk sediaanannya antara lain nanopartikel, nanoemulsi, nanosuspensi, liposom, *nanospray*, dan lainnya [10].

Nanospray merupakan salah satu inovasi bentuk penghantaran dari teknologi nano, di mana penghantaran suatu zat aktif dalam bentuk nano dilakukan dengan

semprot/spray [11]. Keunggulan nanospray dibandingkan nanoteknologi lainnya yaitu dapat menghantarkan zat aktif dalam bentuk kabut sangat halus sehingga membentuk daya sebar yang luas, merata dan praktis. Menurut penelitian Iskandar *et al* (2016), menjelaskan bahwa vitamin E ketika diformulasikan menjadi nanoemulsi *spray* terbukti stabil, bermanfaat dan berfungsi lebih baik sebagai *anti-aging* bila dibandingkan dengan sediaan nanoemulsi krim. Aktivitas vitamin E dalam bentuk *nanospray* dapat meningkatkan konsentrasi vitamin E sehingga meningkatkan penetrasi sediaan ke dalam kulit [12].

Oleh karena itu, di dalam *narrative review* ini dibahas tentang tanaman herbal yang mengandung *anti-aging* yang berpotensi dijadikan *nanospray* untuk digunakan sebagai salah satu pendekatan menghambat penuaan kulit.

Metode

Penelitian *narrative review* ini dilaksanakan dengan mengumpulkan artikel-artikel ilmiah yang berkualitas yang didapatkan dari *database* pencarian jurnal yang bereputasi dan terpercaya seperti Google search engine, Google Scholar, Pubmed, dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan seperti: “Skin aging”, “nanospray”, “herbal nanotechnology”, “herbal anti-aging”, “natural products”, atau menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan judul.

Hasil

Tanaman yang Memiliki Aktivitas Anti-aging

Berdasarkan penelusuran artikel yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa herbal yang memiliki aktivitas melindungi kulit memiliki beberapa mekanisme aksi. Mekanisme aksi tersebut diantaranya mampu melindungi kulit dari penuaan, meredam reaktivitas ROS, menghambat adanya proses oksidasi di kulit, menyerap paparan sinar UV, dan mengurangi adanya kerutan di kulit, melindungi matriks kulit, melembabkan kulit sehingga mencegah penuaan kulit [13,14]. Aktivitas *anti-aging* ini ditemukan pada salah satu bagian tanaman maupun di seluruh bagian tanaman. Penjelasan terkait tanaman yang dapat digunakan sebagai herbal *anti-aging* yang dibedakan berdasarkan efek *anti-aging*nya dapat dilihat pada Tabel 1, Tabel 2, dan Tabel 3.

Tabel 1 Herbal *anti-aging* yang mampu melindungi kulit dari penuaan

Herbal	Metabolit sekunder	Metode Pengujian	Efek Anti-aging	Referensi
<i>Oryza nivara</i> L. (Beras Merah)	Antosianin	Uji Klinik: Punggung tangan manusia dengan skin analyzer	Kelembaban 37% Kehalusan 21% Besarnya pori 22% Noda 26%	[15]
<i>Urtica dioica</i> L. (Daun Jelatang)	Flavonoid dan fenolik	Uji Klinik: Kulit manusia dengan skin analyzer	Kelembaban 12,1% Besarnya pori 16,1% Keriput 17,7%	[13]

<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (Bunga Rosella)	Flavonoid, polifenol dan vitamin C	<i>In Vivo</i> : Punggung hewan marmut dengan <i>skin analyzer</i>	Kelembaban 38,67% Kehalusan 36,67% Besar pori 18,33% Noda 15,67% Keriput 11,67%	[16]
<i>Moringa oleifera</i> (Daun Kelor)	Vitamin E, vitamin B, fenolik, zeatin	<i>Uji Klinik</i> : Punggung tangan manusia dengan <i>skin analyzer</i>	Kelembaban 30% Besar pori 53% Noda 43,67% Keriput 19%	[17]
<i>Solanum tuberosum</i> L. (Kentang Kuning)	Vitamin C dan flavonoid antosianin	<i>Uji Klinik</i> : Kulit wajah manusia dengan <i>skin analyzer</i>	Kelembaban 45,2% Kehalusan 31,9% Besar pori 8% Noda 57,37% Keriput 41,8%	[18]
<i>Aloe vera</i> (Lidah Buaya)	Flavonoid, vitamin c, tannin	<i>In Vivo</i> : Punggung hewan mencit dengan <i>skin analyzer</i>	Kelembaban 30% Besar pori 0,01%	[19]

Tabel 2 Herbal *anti-aging* yang mampu melindungi matriks kulit dari penuaan kulit

Herbal	Metabolit sekunder	Metode pengujian	Efek Anti-aging	Referensi
<i>Coriandrum sativum</i> (Daun Ketumbar)	Flavonoid, asam linolenat	<i>In vitro</i> : Normal human dermal fibroblast (NHDF) (Kultur sel) <i>In vivo</i> : Kulit hewan mencit	Menurunkan ekspresi MMP-1 dan merangsang produksi prokolagen tipe 1 serta mencegah degradasi kolagen tipe 1 yang diinduksi UVB.	[20]
<i>Muntingia calabura</i> (Daun Karsan)	Flavonoid, polifenol, asam askorbat dan tannin	<i>In vivo</i> : Tikus diinduksi D-galaktosa dan dengan malondealdehyde (MDA) analyses	Memberikan efek peningkatan plasma MDA dan menurunnya jumlah fibroblas serta kerapatan kolagen kulit	[21]
<i>Coffea arabica</i> (Kopi Arabika)	Polifenol	<i>In vitro</i> : Menggunakan human foreskin fibroblast (Kultur sel)	Menstimulasi ekspresi procollagen tipe 1, menghambat ekspresi MMP dan jalur MAP kinase	[22]
<i>Camellia sinensis</i> L. (Daun Teh)	Asam fenolik	<i>In vitro</i> : Menggunakan human skin fibroblast (Kultur sel)	Menekan produksi melanin melalui penghambatan tirosinase/ tirosinase-2, antioksidan yang kuat dan menghambat MMP-2	[23]

<i>Eucalyptus globulus</i> (Daun Eucaliptus)	Senyawa fenolik seperti asam caffeic, quinic, leteolin, tannin dan Asam galat, tannin	<i>In vitro</i> : Normal human dermal fibroblast (NHDF) (Kultur sel) <i>In vivo</i> : Kulit hewan mencit	Menurunkan tingkat ROS serta aktivitas MMP-1 dan mengatur prokolagen tipe 1 dan elastin dengan merangsang TGF- β 1.	[24]
<i>Carica papaya</i> (Pepaya)	Asam caffeic	<i>In vitro</i> : Normal human dermal fibroblast (NHDF) (Kultur sel)	Menekan MAPK yang diinduksi UVB dan jalur AP-1 dengan mencegah ROS serta mencegah degradasi procollagen tipe 1 dengan memodulasi aktivitas TGF- β 1 dan mengatur ekspresi MMP-1.	[25]
<i>Salvia officinalis</i> (Daun Sage)	Flavonoid, polifenol	<i>In vitro</i> : Human skin fibroblast (Kultur sel) <i>In vivo</i> : Kulit hewan mencit	Menghambat fibroblast kulit, mengurangi ketebalan epidermal dan membantu memulihkan elastisitas kulit sehingga memperlambat kekerutan.	[26]

Tabel 3 Herbal *anti-aging* yang mampu melembabkan kulit dari penuaan kulit labu kuning

Herbal	Metabolit sekunder	Metode pengujian	Efek Anti-aging	Referensi
<i>Celendula officinalis</i> (Marigold)	Flavonoid, karotenoid, saponin dan terpenoid	<i>Uji Klinik</i> : Wajah manusia dengan The cutometer 548 [®] MPA	Memberikan efek dalam perbaikan hidrasi dan kekecangan kulit.	[27]
<i>Cassia fistula</i> (Daun Tengguli)	Polifenol (katekin), fenolik, flavonoid, vitamin c, tannin dan glikosida	<i>Uji Klinik</i> : Kulit manusia dengan Visioscan [®] VC98	Meningkatkan hidrasi kulit, meningkatkan kadar air stratum comeum dan memperbaiki kerutan wajah manusia.	[28]
<i>Ocimum basilicum</i> (Kemangi)	Senyawa fenolik dan flavonoid (quercetin, katekin, apigenin, rutiside, kaempferol)	<i>Uji Klinik</i> : Kulit manusia dengan Visioscan [®] VC98, Corneometer [®] MPA dan Tewameter [®] MPA 5	Memberikan efek pelembab kulit dan memberikan efek anti kerut	[29]

<i>Silybum marianum</i> (Milk Thistle)	Polifenol flavonoid, apigenin	Uji Klinik: Kulit manusia dengan Visioscan [®] VC98, Corneometer [®] MPA dan Tewameter [®] MPA 5	Memberikan efek pelembab kulit	[30]
<i>Centella asiatica</i> (Pegagan)	Triterpenoid, flavonoid, asiatikosida dan madekakosida	In Vivo: Punggung hewan tikus dengan skin analyzer	Meningkatkan kadar kolagen dan hidrasi kulit	[31]

Nanoteknologi Herbal Anti-aging Menggunakan Teknologi Nanospray

Banyak strategi dalam penghantaran obat dengan nanoteknologi, dimana dengan nanoteknologi diharapkan dapat meningkatkan penghantaran spesifitas zat aktif untuk sampai ke target aksi. Jenis nanoteknologi sangat beragam diantaranya: *nanoemulsi*, *solid lipid nanoparticles* (SLNs), *polymeric nanoparticles*, *liquid crystal* (LC) systems, *liposome* dan lainnya [32].

Tabel 4 Herbal nanoteknologi sebagai anti-aging

Herbal	Metabolit Sekunder	Nanoteknologi	Efek yang dihasilkan	Referensi
<i>Phyllanthus urinaria</i> (Meniran)	Polifenol (<i>gallic acid</i> , <i>corilagin</i> , <i>geranin</i> , dan <i>ellagic acid</i>)	Nanoemulsi	Menetralkan ROS yang disebabkan radiasi ultraviolet	[33]
<i>Tagetes erecta</i> Linn (Gemitir)	Flavonoid (<i>quercetagenin</i>)	Nanoemulsi	Meningkatkan hidrasi kulit dan mengurangi kerutan pada kulit	[34]
<i>Clinacanthus nutans</i> (Dandang Gendis)	Polifenol	Nanoemulsi	Mencegah degradasi kolagen pada kulit akibat ROS	[35]
<i>Hylocereus polyrhizus</i>	Antosianin	Liposom	Melindungi kulit dari kerusakan oksidasi	[36]
<i>Polygonum aviculare</i> L (Buah Naga)	Flavonoid	Liposom	Melindungi kulit dari ROS yang menginduksi kerusakan oksidatif	[37]
<i>Tagetes erecta</i> Linn (Gemitir)	Flavonoid	Nanostructure d Lipid Carriers (NLC)	Mengurangi kerutan dikulit	[38]
<i>Onza sativa</i> (Padi)	Flavonoid antosianin	Niosomes	Meningkatkan hidrasi kulit, pengurangan indeks melanin, penurunan kekasaran kulit dan peningkatan elastisitas kulit	[39]

Pembahasan

Tanaman yang Memiliki Aktivitas Anti-aging

Berdasarkan artikel pada Tabel 1, terdapat herbal yang memiliki aktivitas mengatasi tanda-tanda dari penuaan. Herbal tersebut diantaranya *Oryza Nivara L* atau beras merah, *Urtica dioica L* atau jelatang, *Hibiscus sabdariffa L* atau rosella, *Moringa oleifera* atau kelor, *Solanum tuberosum L* atau kentang kuning, dan *Aloe vera* atau lidah buaya. Herbal tersebut menunjukkan dapat mengatasi tanda penuaan atau parameter penuaan. Herbal tersebut dibuat dalam bentuk jenis sediaan yang berbeda-beda, yaitu: sediaan krim, gel, dan masker *clay*. Umumnya kosmetik topikal dalam perawatan *anti-aging* berbentuk: *lotion*, krim, gel, dan likuid [40].

Salah satu upaya untuk mengetahui aktivitas dari tanaman ini yaitu dilakukan pengujian menggunakan *skin analyzer*. *skin analyzer* merupakan seperangkat alat yang digunakan untuk mendiagnosis kondisi kulit dengan melihat kriteria parameternya. Parameter penuaan tersebut antara lain *moisture* (kelembaban), *evenness* (kehalusan), *pore* (pori), *spot* (noda), *wrinkle* (kerutan/keriput) [41].

Berdasarkan Tabel 2, terdapat tanaman yang memiliki aktivitas melindungi matriks kulit dari penuaan. Tanaman tersebut diantaranya *Coriandrum sativum* atau ketumbar, *Muntingia calabura* atau karsen, *Coffea Arabica* atau kopi arabika, *Camellia sinensis L* atau daun teh, *Eucalyptus globulus* atau eucalyptus, *Carica papaya* atau papaya dan *Salvia officinalis* atau sage. Herbal-herbal ini memiliki aktivitas menurunkan ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMPs). MMPs merupakan endopeptidase yang mengandung seng dengan berbagai spesifisitas substrat. MMP memediasi degradasi berbagai komponen ECM. MMP disekresikan oleh keratinosit dan fibroblast dermal sebagai respon terhadap berbagai macam rangsangan seperti stress oksidatif, radiasi UV, dan sitokin [42]. Ada tiga kelompok dominan MMP yaitu kolagenase, gelatinase dan stromelisin. Kolagenase (MMP-1, -8, -13, dan -18) dapat membelah kolagen interstisial (struktural), yang mana MMP-1 paling dominan. Gelatinase terutama MMP-2 dan MMP-9 mendegradasi kolagen membran basal dan mendegradasi kolagen struktural yang terdenaturasi. Stromelisin (MMP-3,-10,-11, dan -19) mendegradasi kolagen membran basal sebagai proteoglikan dan matriks glikoprotein [43].

Kolagen adalah protein utama berserat yang tidak larut air yang ditemukan di jaringan ikat dan dermal matriks ekstraseluler yang memberikan kekuatan dan ketahanan pada kulit. Kolagen berkembang dari prokolagen yang ada di fibroblas dermis. Banyak jenis prokolagen, sebanyak 85% pada kulit manusia merupakan prokolagen I, II atau III. Kolagen diproduksi oleh 2 regulator yaitu *transforming growth factor-β* (TGF-β) dan *activator protein-1* (AP-1). TGF-β berfungsi meningkatkan produksi kolagen sedangkan AP-1 berfungsi menghambat sintesis kolagen dan mempromosikan pemecahannya serta meningkatkan kerja MMP [44]. Penurunan kolagen menyebabkan kulit menjadi lebih tipis, menurunkan elastisitas, meningkatkan kerutan, dan meningkatkan kekeringan kulit [45].

Kerutan dan kulit kendur adalah dua tanda utama penuaan kulit. Kulit keriput memiliki akumulasi serat elastis yang berubah dan adanya degradasi kolagen di dermis. Peningkatan aktivitas elastase di kulit terutama di fibroblast akibat radiasi sinar UV, aktivasi ekspresi sitokin dalam keratinosit di epidermis menyebabkan sekresi *interleukin-1α* (IL-1α) dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF)

yang menembus ke dalam dermis. Hal ini merangsang ekspresi fibroblast dan memecah serat elastase yang menyebabkan kulit kurang elastis dan membentuk kerutan [46].

Berdasarkan Tabel 3, terdapat herbal yang memiliki aktivitas melembabkan kulit dari penuaan. Herbal tersebut diantaranya *Celendula officinalis* atau marigold, *Cassia fistula* atau tengguli, *Ocimum basilicum* atau kemangi, *Silybum marianum* atau milk thistle, dan *Centella asiatica* atau pegagan. Herbal-herbal ini menunjukkan aktivitas dalam memperbaiki hidrasi kulit, yang merupakan komponen penting yang harus dipertahankan supaya kulit tetap sehat. Kadar air dan kadar kolagen di kulit harus tetap dalam kondisi yang normal sehingga kulit akan terasa lembab dan tidak kering [47].

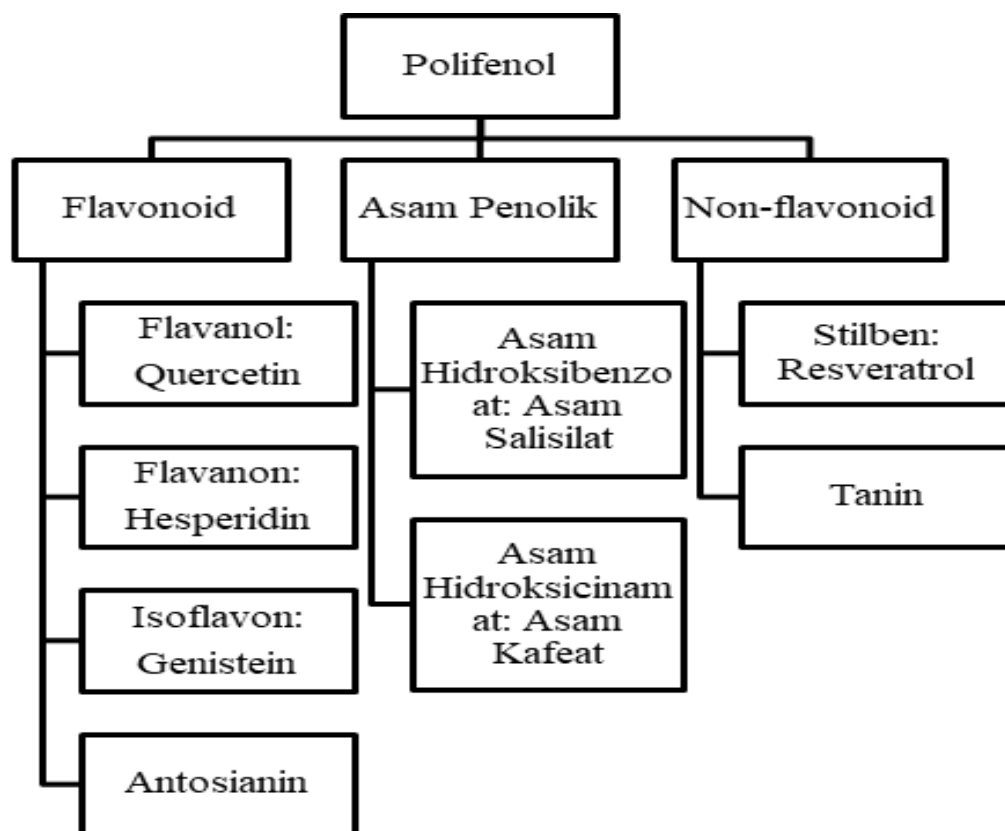
Kulit kering merupakan kulit yang tidak nyaman yang ditandai dengan kondisi kasar, gatal dan retak. Kulit kering biasanya disebabkan oleh menurunnya kadar kolagen dermal [48]. Penurunan kadar air kulit menjadi salah satu faktor penyebab kulit kering. Faktor yang berperan dalam mengontrol keadaan hidrasi *stratum corneum* yaitu tingkat air di permukaan kulit yang mengalami penguapan, kemampuan *stratum corneum* untuk menahan kelembaban, dan kemampuan air mencapai *stratum corneum* serta lapisan di bawahnya. Untuk meningkatkan kelembaban kulit maka kadar air di *stratum corneum* harus diperbaiki. Herbal *anti-aging* memiliki kemampuan sebagai pelembab, pelembab dapat melindungi kulit dengan membentuk lapisan tipis pada kulit dengan memberikan keuntungan berupa menjadikan kulit lebih halus dan meningkatkan tingkat kelembaban *stratum corneum* [28].

Berdasarkan ketiga tabel diatas menjelaskan bahwa, tabel pertama: menyajikan data herbal yang memiliki aktivitas mengatasi tanda-tanda penuaan secara umum dengan memperhatikan parameter penuaan kulit menggunakan alat *skin analyzer*. Sehingga dengan mengetahui persentase parameter penuaan akan memberikan gambaran efektivitas herbal terhadap kelembaban, kehalusan, pori, noda dan kerutan pada kulit. Tabel kedua: menyajikan data herbal yang memiliki aktivitas melindungi matriks kulit dari penuaan serta menghambat sintesis kolagen yang merupakan faktor pemicu penuaan. Aktivitas melindungi matriks kulit herbal dapat diketahui dengan uji kultur sel kulit manusia (*Normal human dermal fibroblast*). Tabel ketiga: menyajikan data aktivitas herbal yang mampu menghidrasi atau melembabkan kulit. Aktivitas tersebut diukur menggunakan perangkat pengukur hidrasi kulit seperti Visioscan®, VC98, Corneometer®, dan MPA sehingga, dengan menunjukan aktivitas menghidrasi kulit akan mengurangi kerutan kulit [29][41][46].

Aktivitas Senyawa pada Herbal Anti-aging

Berdasarkan penelusuran artikel yang telah dilakukan, didapatkan bahwa senyawa yang ditemukan pada herbal yang memiliki aktivitas antioksidan sebagai *anti-aging* sangat beragam. Tanaman atau tumbuhan memiliki dua jenis senyawa metabolit, diantaranya senyawa metabolit primer dan senyawa metabolit primer. Senyawa metabolit primer merupakan senyawa yang digunakan tanaman tersebut untuk pertumbuhan. Senyawa metabolit primer merupakan senyawa yang muncul akibat tanaman tersebut dalam kondisi sedang mempertahankan diri. Metabolit sekunder biasanya dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan, biasanya banyak mengandung antioksidan [49]. Senyawa metabolit sekunder yang kaya antioksidan dapat menghambat radiasi sinar UV diantaranya senyawa fenolik atau polifenol, asam fenolik,

flavonoid, nonflavonoid, terpenoid dan asam amino. Senyawa-senyawa ini diyakini dapat mencegah penetrasi radiasi sinar UV ke dalam kulit, mencegah stress oksidatif dan mengurangi efek merusak DNA [50]. Senyawa fenolik adalah kelompok senyawa terbesar yang memiliki manfaat sebagai antioksidan alami. Pada senyawa fenolik memiliki satu fenol atau lebih cincin fenol yang biasanya disebut dengan polifenol sehingga mudah untuk teroksidasi dan memberikan atom hidrogen (H) pada radikal bebas [51]. Klasifikasi polifenol dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1 Klasifikasi Polifenol [52]

Kelompok senyawa terbesar pada senyawa fenolik yaitu flavonoid. Flavonoid ditemukan hampir di setiap bagian dari tumbuhan. Flavonoid memiliki aktivitas antioksidan, dimana struktur kimianya terdiri dari gugus hidroksil, susunan orto-dihidroksil pada cincin B, ikatan tak jenuh C2-C3 yang digabungkan dengan gugus karbonil C-4 dan O-metilasi. Gugus hidroksil bebas akan mendonorkan atom hidrogennya ke molekul radikal. Struktur hidroksil cincin B adalah yang terbaik dan penting dalam menangkap oksigen dan radikal bebas yang berpusat pada nitrogen [53]. Flavonoid responsif terhadap cahaya tinggi seperti sinar UV, yang dicirikan dalam cincin B dari struktur flavonoid. Flavonoid ini efektif untuk menghambat dan mengurangi ROS. Flavonoid juga terbukti menghambat proses oksidatif dan menghambat aktivitas *mitogen activated protein kinase* (MAPK) yang berperan dalam mediasi ROS [54].

Banyak senyawa metabolit sekunder memiliki aktivitas sebagai anti-aging, seperti: golongan flavonoid. Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai anti-aging, diantaranya: apigenin, antosianin, quercetin, asam kafeat. Apigenin adalah

produk alami yang termasuk dalam kelas flavon. Apigenin diyakini dapat memberikan efek perlindungan pada kulit yang terinduksi sinar UV. Pada radiasi sinar UV diketahui mampu menurunkan sintesis kolagen dan meningkatkan MMP kolagenotik dalam fibroblast dermal, yang diyakini berkontribusi pada penuaan kulit. MMP mampu mendegradasi semua komponen ekstraseluler yang diregulasi oleh UV. Apigenin dapat menghambat penuaan kulit akibat penyerapan radikal bebas melalui penghambatan MMP-1 [55].

Antosianin adalah pigmen alami yang diklasifikasikan ke dalam kelompok flavonoid dengan aktivitas anti-aging. Antosianin memiliki kemampuan untuk menangkal radikal bebas terkait komponen ECM, yaitu (kolagen, asam hialuronat, dan elastin) di jaringan kulit. Antosianin menunjukkan efek fotoprotektif terhadap kerusakan kulit yang diinduksi UV melalui penghambatan ekspresi MMP dan mengurangi MAPK [56].

Quercetin merupakan salah satu antioksidan paling kuat karena struktur o-hidroksi di cincin B, ikatan rangkap 2,3 konjugasi pada 4-okso pada cincin C dan gugus 3- dan gugus 5-OH di 4-okso pada cincin A dan C. Quercetin memiliki aktivitas antioksidan kulit dengan sistem (glutathione peroksidase, glutathione reduktase, katalase dan superoksidase) terhadap sinar UV. Quercetin dapat menyerap langsung radiasi sinar UV kemudian mencegah pembentukan ROS dan kerusakan DNA [50].

Asam kafeat adalah produk alami dalam kelompok asam fenolik. Asam kafeat dapat menghambat pembentukan kerutan pada penuaan kulit yang diinduksi oleh sinar UVB dengan menghambat MMP dengan memodulasi pensinyalan AP-1 dan NF- κ B. *Asam kafeat* juga dapat mengurangi kerusakan kulit akibat ROS yang diinduksi sinar UV-A [57].

Golongan vitamin yang terkandung pada herbal memiliki aktivitas anti-aging. Vitamin merupakan nutrisi alami yang sangat bermanfaat bagi tubuh manusia. Jenis vitamin yang dapat berfungsi sebagai anti-aging, diantaranya: Vitamin C atau asam L-askorbat yang memiliki efek fisiologis penting pada kulit. Vitamin C yang memiliki aktivitas meningkatkan biosintesis kolagen, penghambatan melanogenesis, dan pencegahan kerusakan akibat radiasi. Kolagen adalah protein yang tersebar di seluruh epidermis. Kolagen tipe I dan III paling banyak ditemukan di kulit manusia [58]. Vitamin E menjadi salah satu kandungan dari herbal yang dapat dijadikan sebagai anti-aging. Vitamin E memiliki aktivitas menjaga ikatan air di kulit, dengan kemampuan ini, vitamin E akan memberikan efek kekenyalan dan kelenturan kulit akibat penuaan. Vitamin E juga dapat melindungi kulit dari paparan sinar UV [17]. Vitamin A memiliki aktivitas meningkatkan produksi kolagen, sehingga dapat mengurangi kulit keriput. Vitamin B dapat memelihara atau menyeimbangkan kadar minyak di kulit, dan mengurangi garis-garis halus di kulit [59].

Nanoteknologi Herbal Anti-aging Menggunakan Teknologi Nanospray

Herbal *Phyllanthus urinaria* atau meniran, *Tagetes erecta* Linn atau bunga gemitir dan *Clinacanthus nutans* atau dandang gendis dibuat dengan nanoteknologi berupa nanoemulsi. Nanoemulsi pada herbal-herbal ini menunjukkan kemudahan dalam penetrasi bahan aktif melalui permukaan kulit karena luas permukaan yang besar dan tegangan permukaan yang rendah [60]. Nanoemulsi dari *Phyllanthus urinaria*, *Tagetes erecta* Linn, dan *Clinacanthus nutans* memiliki kemampuan sebagai penangkap radikal

bebas yang sangat kuat dan memberikan perlindungan dari efek regeneratif terhadap ROS yang menginduksi kerusakan kolagen pada kulit manusia [61].

Herbal *Hylocereus polyrhizus* atau buah naga merah dan herbal *Polygonum aviculare* L atau soba dibuat dengan nanoteknologi berupa liposom. Mekanisme kerja liposom dalam herbal ini sebagai *anti-aging* yaitu meningkatkan bioavailabilitas, melindungi bahan aktif dan aksi oklusif. Senyawa oklusif mempromosikan penetrasi senyawa aktif sehingga hidrasi kulit lebih baik sehingga liposom menjadi salah satu pembawa yang baik karena dapat mengurangi efek toksik, meningkatkan kelarutan dan penetrasi senyawa yang dibawanya [62]. Liposom dari *Hylocereus polyrhizus* dan *Polygonum aviculare* L memberikan manfaat menguntungkan dalam melindungi penuaan kulit akibat induksi oksidan dengan mengangkut antioksidan yang terkandung dalam herbal untuk diantarkan sampai organ dan jaringan yang mengalami kerusakan akibat stress oksidatif [63].

Herbal *Tagetes erecta* Linn atau bunga gemitir termasuk kedalam famili *Asteraceae* dibuat dengan nanoteknologi berupa *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC). NLC herbal bunga gemitir dapat memberikan hidrasi dan oklusi pada kulit yang lebih baik karena ukurannya yang sangat kecil. NLC yang terlokalisasi pada kulit menyebabkan pembentukan film, film ini yang memiliki tindakan oklusif untuk mencegah kehilangan air dari kulit melalui penguapan [64].

Herbal *Oryza sativa* atau padi termasuk ke dalam famili *poaceae* dibuat dengan nanoteknologi berupa Niosomes. Niosomes *Oryza sativa* dapat meningkatkan sifat *stratum corneum* dengan mengurangi kehilangan air di transdermal dan meningkatkan kelembutan kulit dengan meregulasi lipid kulit yang hilang [65,66].

Nanospray merupakan suatu inovasi dalam penghantaran sediaan obat dalam bentuk nano. Prinsipnya sediaan obat diperkecil ukuran zat aktifnya sehingga mempermudah absorpsinya ke dalam sel target. Zat aktif yang sudah berupa nano diantarkan secara *spray* sehingga lebih efisien sampai ke sel target akibat daya sebar yang luas. *Nanospray* dapat digunakan menjadi salah satu penghantaran dalam sediaan obat di bidang farmasi diantaranya: *nanospray* dapat digunakan untuk penghantaran obat asma dan pneumonia, dengan dibuat sediaan *nanospray* inhaler menjadi solusi yang efektif karena lebih optimal mencapai tempat sasaran terapi [67,68]. *Nanospray* juga dapat diaplikasikan ke dalam penyembuhan luka diabetes mellitus yang terinfeksi bakteri Methicilin Resistant Staphylococcus (MRSA) [69].

Bentuk nanoteknologi yaitu: nanoemulsi, liposom, NLC, dan niosomes memiliki peluang untuk dimodifikasi menjadi sediaan *nanospray*. Nanoemulsi, liposom, NLC, dan niosomes memiliki karakteristik berupa cairan sehingga dapat diantarkan dengan cara semprot atau *spray*. Dalam bentuk berupa cairan berukuran nanometer apabila diantarkan secara *spray* dapat dikatakan sebagai *nanospray*. Sediaan *spray* dipilih karena teknologi *spray* dapat memberikan profil penghantaran yang cepat dan mudah kering sehingga memberikan pengalaman yang menyenangkan untuk pasien. Sediaan *spray* juga memiliki prinsip mengikuti kaidah sifat alir cairan Newton, dimana dengan sifat alir Newton menunjukkan profil cairan mudah dikeluarkan dari wadah penyimpanan tanpa bantuan *propellant* [70,71]. Keuntungan pemberian topikal *spray* menurut Pawar *et al* (2017) [72], diantaranya: tidak perlu alat mekanis apapun untuk pengaplikasian, tanpa kontak langsung dengan jari, sediaan dapat diberikan langsung di tempat yang diinginkan, ringan saat dipakai dan area aplikasi yang relatif luas. Dengan demikian, jenis-jenis nanoteknologi seperti pada Tabel 4 berpotensi untuk dikembangkan menjadi

sediaan *nanospray*. Namun, penghantaran sediaan berukuran nanometer terlebih dalam bentuk *spray* harus dilakukan uji terkait keamanan hingga toksisitasnya, serta lolos dari BPOM, yang mengeluarkan peraturan terkait persyaratan teknis bahan kosmetika sehingga diharapkan dapat mencegah adanya efek samping dari sediaan *nanospray*.

Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan di atas, maka kesimpulan *narrative review* ini adalah: Herbal yang berpotensi sebagai *anti-aging* yaitu tanaman yang memiliki aktivitas pencegahan serta perbaikan terhadap penuaan kulit, diantaranya menjaga kelembaban (Hidrasi kulit), kehalusan, pori, noda, kerutan serta melindungi matriks kulit dari radikal bebas pemicu penuaan kulit. Senyawa pada herbal sebagai *anti-aging* yang memiliki aktivitas pencegah penuaan yaitu dari golongan senyawa polifenol dan vitamin. Nanoteknologi yang dapat dimodifikasi menjadi teknologi *nanospray* sebagai *anti-aging* antara lain nanoemulsi, liposom, Lipid Nanoparticles (LNPs), niosomes.

Daftar Pustaka

1. Sadick NS, Karcher C, Palmisano L. Cosmetic dermatology of the aging face. *Clin Dermatol*. 2009;27(3 SUPPL.):S3–12.
2. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJS, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: Mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):1–19.
3. Sjerobabski-Masneć I, Šitum M. Skin aging. *Acta Clin Croat*. 2010;49(4):515–8.
4. Kementrian Kesehatan RI. Analisis Lansia di Indonesia. Jakarta: Kemenkes RI; 2017.
5. Vierkötter A, Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):227–31.
6. Jadoon S, Karim S, Asad MHH Bin, Akram MR, Kalsoom Khan A, Malik A, et al. Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human skin cell longevity. *Oxid Med Cell Longev*. 2015.
7. Elim IH. Multitasking Herbal Nanomedicine. *Nanoscale Reports*. 2019;2(1):22–30.
8. Mamillapalli V, Atmakuri AM, Khantamneni P. Nanoparticles for herbal extracts. *Asian J Pharm*. 2016;10(2):S54–60.
9. Hakim NA, Arianto A, Bangun H. Formulasi dan Evaluasi Nanoemulsi dari Extra *Virgin Olive Oil* (Minyak Zaitun Ekstra Murni) sebagai *Anti-Aging*. *Talent Conf Ser Trop Med*. 2018;1(2):391–7.
10. Hameed A, Fatima GR, Malik K, Muqadas A. Scope of Nanotechnology in Cosmetics: Dermatology and Skin Care Products. 2019;(2):9–16.
11. Okuyama K, Lenggono WW. Preparation of nanoparticles via spray route. *Chem Eng Sci*. 2003;58(3–6):537–47.
12. Iskandar B, Karsono, Silalahi J. Preparation of spray nanoemulsion and cream containing vitamin e as anti-aging product tested in vitro and in vivo method. *Int J PharmTech Res*. 2016;9(6):307–15.

13. Maimunah S, Nasution Z, Amila. Pemanfaatan ekstrak daun *Urtica Dioica* L. Sebagai anti-aging alami dalam sediaan krim. *J Penelit Saintek*. 2020;25(2):124–34.
14. Sahatpure NS, Daud FS. Anti Ageing Herbs-A Review. *Ijsdr*. 2018;3(10):53.
15. Hanum TI. Formulasi dan Uji Aktivitas Krim Ekstrak Beras Merah (*Oryza Nivara* L.) Sebagai Antiaging. *Talent Conf Ser Trop Med*. 2018;1(1):237–44.
16. Hutagaol R. Formulation of Antiaging Gel from Roselle Calyces Extract. 2017;7(12):33–7.
17. Sugihartini N dan, Nuryanti E. Formulasi Krim Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Sediaan Antiaging. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2017;29(1):1–7.
18. Ginting M, Fitri K, Leny L, Lubis BK. Formulasi dan Uji Efektifitas Anti-Aging dari Masker Clay Ekstrak Etanol Kentang Kuning (*Solanum tuberosum* L.). *J Dunia Farm*. 2020;4(2):68–75.
19. Luxminarayan L, Neha S, Amit V, Khinchi MP. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development. *Asian J Pharm Res Dev*. 2017;5(2):1–8.
20. Hwang E, Lee DG, Park SH, Oh MS, Kim SY. Coriander leaf extract exerts antioxidant activity and protects against UVB-induced photoaging of skin by regulation of procollagen type i and MMP-1 expression. *J Med Food*. 2014;17(9):985–95.
21. Sulistyoningrum E, Rosmelia R, Hamid MK, Nuraini WST. Anti-aging effects of *Muntingia calabura* leaves extract in D-galactose-induced skin aging mouse model. *J Appl Pharm Sci*. 2019;9(9):23–9.
22. Chiang HM, Lin TJ, Chiu CY, Chang CW, Hsu KC, Fan PC, et al. *Coffea arabica* extract and its constituents prevent photoaging by suppressing MMPs expression and MAP kinase pathway. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(1):309–18.
23. Chaikul P, Sripisut T, Chanpirom S, Ditthawutthikul N. Anti-skin aging activities of green tea (*Camellia sinensis* (L) Kuntze) in B16F10 melanoma cells and human skin fibroblasts. *Eur J Integr Med*. 2020;40(7):101212.
24. Park B, Hwang E, Seo SA, Cho JG, Yang JE, Yi TH. Eucalyptus globulus extract protects against UVB-induced photoaging by enhancing collagen synthesis via regulation of TGF- β /Smad signals and attenuation of AP-1. *Arch Biochem Biophys*. 2018;637:31–9.
25. Seo SA, Ngo HTT, Hwang E, Park B, Yi TH. Protective effects of *Carica papaya* leaf against skin photodamage by blocking production of matrix metalloproteinases and collagen degradation in UVB-irradiated normal human dermal fibroblasts. *South African J Bot*. 2020;131:398–405.
26. Khare R, Upmanyu N, Jha M. Exploring the Potential Effect of Methanolic Extract of *Salvia officinalis* Against UV Exposed Skin Aging: In vivo and In vitro Model. *Curr Aging Sci*. 2019;14(1):46–55.
27. Akhtar N, Zaman SU, Khan BA, Amir MN, Ebrahimzadeh MA. Calendula extract: Effects on mechanical parameters of human skin. *Acta Pol Pharm - Drug Res*. 2011;68(5):693–701.

28. Khan BA, Akhtar N, Menaa A, Menaa F. A novel cassia fistula (L.)-based emulsion elicits skin anti-aging benefits in humans. *Cosmetics*. 2015;2(4):368–83.
29. Rasul A, Akhtar N. Formulation and in vivo evaluation for anti-aging effects of an emulsion containing basil extract using non- invasive biophysical techniques. *DARU, J Pharm Sci*. 2011;19(5):344–50.
30. Akhtar Rasul. Anti-aging potential of a cream containing milk thistle extract: Formulation and in vivo evaluation. *African J Biotechnol*. 2012;11(6):1509–15.
31. Venesia NF, Fachrial E, Lister IN. Effectiveness Test of Centella asiatica Extract on Improvement of Collagen and Hydration in Female White Rat (*Rattus norvegicus* Wistar). *Am Sci Res J Eng Technol Sci*. 2020;65(1):98–107.
32. Tapadiya GG, Kale MA, Saboo SS. Impact of nanotechnology on global trade of herbal drugs: An overview. *Int J Green Pharm*. 2017;11(3):S371–6.
33. Mahdi ES, Noor AM, Sakeena MH, Abdullah GZ, Abdulkarim MF, Sattar MA. Formulation and in vitro release evaluation of newly synthesized palm kernel oil esters-based nanoemulsion delivery system for 30% ethanolic dried extract derived from local *Phyllanthus urinaria* for skin antiaging. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:2499–512.
34. Leelapornpisid P, Kiattisin K, Jantrawut P, Phrutivorapongkul A. Nanoemulsion loaded with marigold flower extract (*Tagetes Erecta* linn) in gel preparation as anti-wrinkles cosmeceutical. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(2):231–6.
35. Che Sulaiman IS, Basri M, Fard Masoumi HR, Ashari SE, Basri H, Ismail M. Predicting the optimum compositions of a transdermal nanoemulsion system containing an extract of *Clinacanthus nutans* leaves (L.) for skin antiaging by artificial neural network model. *J Chemom*. 2017;31(7):1–13.
36. Purwanto URE, Ariani LW, Setyopuspito A. Formulasi Serum Liposom Antosianin Dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Cendikia J Pharm*. 2019;3(2):96–105.
37. Kwon SS, Kim SY, Kong BJ, Kim KJ, Noh GY, Im NR, et al. Cell penetrating peptide conjugated liposomes as transdermal delivery system of *Polygonum aviculare* L. extract. *Int J Pharm*. 2015;483(1–2):26–37.
38. Leelapornpisid P, Chansakaow S. Development of cream containing nanostructured lipid carriers loaded marigold (*Tagetes Erecta* Linn) flowers extract for anti-wrinkles application. 2014;6(5).
39. Manosroi J, Chankhampan C, Kitdamrongtham W, Zhang J, Abe M, Akihisa T, et al. In vivo anti-ageing activity of cream containing niosomes loaded with purple glutinous rice (*Oryza sativa* Linn.) extract. 2020;1–10.
40. McCook JP. Topical Products for the Aging Face. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):597–604.
41. Aramo. Skin and Hair Diagnostic System. Sugnam: Aram Huvis Korea Ltd; 2012. p. 1–10.
42. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).

43. Philips N, Auler S, Hugo R, Gonzalez S. Beneficial regulation of matrix metalloproteinases for skin health. *Enzyme Res.* 2011;1–4
44. Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(2):65–74.
45. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Adv Neurol.* 2013;55(2):264–70.
46. Yaghoubi A, Ghojzadeh M, Abolhasani S, Alikhah H, Khaki-Khatibi F. Correlation of Serum Levels of Vitronectin, Malondialdehyde and Hs-CRP With Disease Severity in Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2015;7(3):113–7.
47. Milani M, Sparavigna A. The 24-hour skin hydration and barrier function effects of a hyaluronic 1%, glycerin 5%, and Centella asiatica stem cells extract moisturizing fluid: An intra-subject, randomized, assessor-blinded study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:311–5.
48. Piccioni A, García-Rodrigo CG, Pellegrini C, Mazzocchetti G, Fagnoli MC. Improving Skin Aging, Skin Hydration and Sensitive Skin with Four Specific Skin Care Products: Results from a Single-Centre, Observational, Prospective Study. *J Cosmet Dermatological Sci Appl.* 2017;07(01):48–56.
49. Aharoni A, Galili G. Metabolic engineering of the plant primary – secondary metabolism interface Asaph Aharoni and Gad Galili. *Curr Opin Biotechnol.* 2011;22(2):239–44.
50. Saewan N, Jimtaisong A. Natural products as photoprotection. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(1):47–63.
51. Dhurhani CE, Novianto A. Uji Kandungan Fenolik Total dan Pengaruhnya terhadap Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Bentuk Sediaan Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*). *J Farm dan Ilmu Kefarmasian Indones.* 2018;5(2):62–8.
52. Liu L, Guo P, Wang P, Zheng S, Qu Z, Liu N, et al. The Review of Anti-aging Mechanism of Polyphenols on *Caenorhabditis elegans*. 2021;9(7):1–13.
53. Banjarnahor SDS, Artanti N. Antioxidant properties of flavonoids. *Med J Indones.* 2014;23(4):239–44.
54. Agati G, Brunetti C, Di Ferdinando M, Ferrini F, Pollastri S, Tattini M. Functional roles of flavonoids in photoprotection: New evidence, lessons from the past. *Plant Physiol Biochem.* 2013;72:35–45.
55. Choi S, Youn J, Kim K, Joo DH, Shin S, Lee J, et al. WaveApigenin inhibits UVA-induced cytotoxicity in vitro and prevents signs of skin aging in vivo. *Int J Mol Med.* 2016;38(2):627–34.
56. Jo K, Bae GY, Cho K, Park SS, Suh HJ. An Anthocyanin-Enriched Extract from *Vaccinium uliginosum* Improves Signs of Skin Aging in UVB-Induced Photodamage. 2020;9(9):844
57. Pluemsamran T, Onkoksoong T, Panich U. Caffeic Acid and Ferulic Acid Inhibit UVA-Induced Matrix Metalloproteinase-1 through Regulation of Antioxidant Defense System in Keratinocyte HaCaT Cells. 2012;961–8.
58. Gref R, Deloménie C, Maksimenko A, Gouadon E, Percoco G, Lati E. Vitamin C – squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Sci Rep.* 2020;1–12.

59. Adewale I, Maryam A, Mikail A, Zamakshshari N. Natural anti-aging skincare : role and potential. *Biogerontology*. 2020;21(3): 293-310
60. Kaul S, Gulati N, Verma D, Mukherjee S, Nagaich U. Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. *J Pharm*. 2018;2018:1–19.
61. Loong NC, Basri M, Tripathy M, Abedi R. Skin intervention of fullerene-integrated nanoemulsion in structural and collagen regeneration against skin aging. *Eur J Pharm Sci*. 2015;
62. Aparajita V, Ravikumar P. Liposomes As Carriers in Skin Ageing. *Int J Curr Pharm Res*. 2014;6(3):1–7.
63. Suntres ZE. Liposomal Antioxidants for Protection against Oxidant-Induced Damage. 2011;2011.
64. Loo CH, Basri M, Ismail R, Lau HLN, Tejo BA, Kanthimathi MS, et al. Effect of compositions in nanostructured lipid carriers (NLC) on skin hydration and occlusion. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:13–22.
65. Sharma B, Sharma A. Future prospect of nanotechnology in development of anti-ageing formulations. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(SUPPL.3):57–66.
66. Hamishehkar H, Rahimpour Y, Kouhsoltani M. Niosomes as a propitious carrier for topical drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10(2):261–72.
67. Lestari R, Sewanggara A, Wicaksana A, Syukri Y, Kimia P, Islam U, et al. Nano spray dari limbah kulit kakao sebagai agen anti bakteri klebsiella pneumonia. *J Mhs*. 2020;1–7.
68. Adiarto C, Nugroho AA, Maran GG. Review potensi trogan-spray: nano spray ekstrak akar widuri sebagai phytomedicine terapi asma. *Jurnal Ilmiah Penalaran dan Penelitian Mahasiswa*. 2019;3(1):1–24.
69. Hanifah N, Achmad YF, Permatasari M, Kurniati M, Syafira DT, Salasia SIO. Nano Spray TRISWHEAT (Teripang Super Wound Healing Agent) Penyembuh Luka Diabetes Mellitus yang Terinfeksi Bakteri MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) dengan Ekstrak Teripang. Vol. 36, *Jurnal Sain Veteriner*. 2018;36(1): 40–5.
70. Umar AK, Butarbutar M, Sriwidodo S, Wathoni N. Film-forming sprays for topical drug delivery. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2909–25.
71. Pawar N, Chaudhary H. Non-Pressurized Topical Spray of Diclofenac Diethylamine. *Int J Adv Pharm*. 2015;4(4):40–8.
72. Pawar IN, Rajput RR, Vaghani SS, Katara B V. Formulation and Evaluation of Topical Spray Containing Anti Acne Agent. *Asian J Pharm Technol Innov*. 2017;05(24):14–28.

