

## Managemen Topikal Anti-Aging pada Kulit

Winda Puspita Sari<sup>1</sup>, dr. Meligasari L Gaya, Sp.DV<sup>2</sup>, dr. M Galih Irianto, Sp. F<sup>3</sup>, Nisa Karima<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Abdoel Moeleok, Bandar Lampung

<sup>3</sup>Bagian Forensik dan Medikolegal, Rumah Sakit Umum Abdoel Moeleok, Bandar Lampung

<sup>4</sup>Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Penuaan pada kulit merupakan suatu proses biologis yang kompleks melibatkan faktor endogen atau intrinsik (genetika, metabolisme seluler, hormon, dan proses metabolisme) dan faktor eksogen atau ekstrinsik (paparan cahaya kronis, polusi, radiasi pengion, bahan kimia, dan racun) yang memicu perubahan struktural dan fisiologis kumulatif dan perubahan progresif di setiap lapisan kulit serta perubahan penampilan kulit seperti kerut dan flek. Faktor-faktor ini menyebabkan stres oksidatif pada kulit yang dapat memicu kerusakan sel dan jaringan kulit. Saat ini produk *anti-aging* sangat populer untuk digunakan dalam mengatasi masalah penuaan. Pendekatan *anti-aging* didasarkan pada patofisiologi penuaan sehingga dapat mengatasi penuaan secara optimal. *Anti-aging* dapat dilakukan dengan menggunakan perawatan kosmetik, agen topikal yang mengandung anti-oksidan dan *cell regulator*. Selain perawatan topikal, *anti-aging* dapat diberikan secara sistemik atau invasif. Pada ulasan ini kita akan membahas perawatan *anti-aging* topikal.

**Kata kunci:** Anti-aging, kulit, penuaan, stres oksidatif

## Topical Anti-Aging Management of the Skin

### Abstract

The Aging skin is a complex biological process involving endogenous or intrinsic factors (genetics, cellular communication, hormones, and mining processes) and exogenous or extrinsic factors (explanation of light, radiation, ionizing radiation, chemicals, and diverted) which are structural changes and cumulative physiological and progressive changes in each layer of the skin and changes in the appearance of the skin such as wrinkles and spots. These factors cause oxidative stress on the skin which triggers damage to cells and skin tissue. At present it is very popular to use anti-aging products. Anti-aging approach is based on the pathophysiology that occurs. So that care can be given to work optimally. Anti-aging can be done using cosmetic treatments, topical agents that contain anti-oxidants and cell regulators. In addition to topical treatments, it can be given systemically or invasively. In this review we will discuss topical anti-aging treatments.

**Keywords:** Anti-aging, skin, aging, oxidative stress

Korespondensi: Winda Puspita Sari, Alamat Jalan Pramuka Perum Bukit Kemiling Permai Blok T No. 169, HP 08127347682, E-mail [puspitawinda40@gmail.com](mailto:puspitawinda40@gmail.com)

### Pendahuluan

Penuaan didefinisikan secara luas sebagai penurunan fungsional yang bergantung pada waktu yang mempengaruhi sebagian besar organisme hidup, yang telah menarik keingintahuan dan imajinasi yang menggebu sepanjang sejarah umat manusia. Akumulasi kerusakan sel tergantung waktu secara luas dianggap sebagai penyebab umum penuaan. Penuaan kulit adalah bagian dari “mozaik penuaan” alami manusia yang menjadi jelas dan mengikuti lintasan yang berbeda di organ, jaringan, dan sel yang berbeda dengan waktu.<sup>1</sup>

Penuaan kulit adalah proses biologis kompleks yang dipengaruhi oleh kombinasi faktor endogen atau intrinsik (genetika, metabolisme seluler, hormon, dan proses

metabolisme) dan eksogen atau ekstrinsik (paparan cahaya kronis, polusi, radiasi pengion, bahan kimia, dan racun). Faktor-faktor ini bersama-sama menyebabkan perubahan struktural dan fisiologis kumulatif dan perubahan progresif di setiap lapisan kulit serta perubahan penampilan kulit, terutama pada area kulit yang terpapar sinar matahari. Berbeda dengan kulit tipis dan atrofi, berkerut halus dan kering pada hakikatnya, kulit yang mengalami *photoaging* secara prematur biasanya menunjukkan epidermis yang menebal, perubahan warna belang-belang, kerutan dalam, keriput, kusam, dan kasar. Hilangnya elastisitas kulit secara bertahap menyebabkan fenomena kulit kendur. Fakta ini penting ketika prosedur estetika dijadwalkan.

Banyak fitur ini merupakan target aplikasi produk atau prosedur untuk mempercepat siklus sel, dengan keyakinan bahwa tingkat pergantian yang lebih cepat akan menghasilkan peningkatan penampilan kulit dan akan mempercepat penyembuhan luka.<sup>1-2</sup>

Selama dekade terakhir, terdapat peningkatan minat ilmiah dalam mengurangi tampilan penuaan. Selain menggunakan ekstrak kimia, penggunaan ekstrak tumbuhan dan herbal juga digunakan. Tiga komponen struktural utama dari dermis, kolagen, elastin dan *glycosaminoglycans* (GAGs) telah menjadi subjek dari mayoritas penelitian anti-aging dan upaya untuk strategi estetika anti-aging yang berkaitan dengan kulit, dari "krim anti-kerut" hingga berbagai agen *filler*. Termasuk jamu dan ekstrak tumbuhan.<sup>2-3</sup>

## Isi

Organ kulit merupakan alam semesta biologis, karena menggabungkan semua sistem pendukung utama tubuh yaitu darah, persarafan, otot, serta kompetensi kekebalan, reaktivitas psiko-emosi, penginderaan radiasi ultraviolet, dan fungsi endokrin. Bersama-sama, fungsi ini berpartisipasi dalam homeostasis kulit dan pelengkapannya. Meskipun tidak selalu demikian, mengingat bahwa kulit menempati lokasi yang strategis antara lingkungan internal yang berbahaya dan eksternal yang biokimia aktif, maka kulit rentan akan perubahan.<sup>4</sup>

Mengingat lokasinya yang strategis di antar muka tubuh, kulit mengalami penuaan intrinsik (kronologis) yang umumnya di bawah pengaruh genetik dan hormonal serta penuaan ekstrinsik yang disebabkan oleh faktor lingkungan, terutama radiasi UV (UVR), merokok, diet, bahan kimia, trauma, dan lain-lain. Efek UVR pada kulit sangat kuat sehingga hal ini dijelaskan secara terpisah sebagai *photoaging*. Kedua jenis penuaan memiliki fitur yang berbeda dan tumpang tindih. Hal penting, sifat-sifat penuaan kulit (misalnya, usia yang dipersepsikan, bintik-bintik usia berpigmen, kerutan kulit dan kerusakan akibat sinar matahari) tampaknya sama-sama dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan.<sup>4</sup>

Penuaan kulit intrinsik adalah proses perubahan fisiologis secara kronologis. Untuk kulit yang sudah tua secara intrinsik,

perubahan histologis yang paling luar biasa terjadi dalam lapisan sel basal. Penelitian menemukan bahwa seiring bertambahnya usia seseorang, proliferasi sel di lapisan basal berkurang. Epidermis kemudian menjadi lebih tipis, dan area permukaan kontak antara dermis dan epidermis berkurang, menghasilkan permukaan pertukaran yang lebih kecil untuk suplai nutrisi ke epidermis dan semakin melemahkan kemampuan proliferasi sel basal. Proses penurunan kemampuan proliferasi sel termasuk keratinosit, fibroblas, dan melanosit disebut penuaan seluler. Dalam sampel kulit dari donor manusia dari berbagai usia, terdapat peningkatan usia yang bergantung pada ekspresi penanda penuaan *β-galaktosidase* dalam fibroblas kulit dan keratinosit epidermis, yang menunjukkan bahwa kulit yang sudah tua mengandung lebih banyak sel tua.<sup>5</sup>

Selain itu, dermis kulit yang dilindungi fotoprotek tidak hanya menunjukkan lebih sedikit sel mast dan fibroblast daripada kulit muda yang dilindungi fotoprotek tetapi juga serat kolagen dan serat elastis yang dijernihkan. Dilaporkan bahwa produksi prokolagen tipe I pada kulit manusia yang berusia secara intrinsik berkurang kemungkinannya karena downregulasi pensinyalan TGF- $\beta$ /Smad dan faktor pertumbuhan jaringan penghubung hilirnya, yang dianggap sebagai pengatur ekspresi kolagen. Selain itu, bukti mendukung bahwa pada kulit yang sudah tua secara intrinsik, tidak hanya komponen matriks ekstraseluler berserat termasuk elastin, fibrilin, dan kolagen, tetapi juga oligosakarida mengalami kemunduran, yang pada gilirannya mempengaruhi kemampuan kulit untuk menahan air yang terikat.<sup>5-6</sup>

Paparan sinar radiasi UV merupakan faktor utama penuaan kulit ekstrinsik; itu menyumbang sekitar 80% dari penuaan wajah. Berbeda dengan epidermis yang lebih tipis pada kulit yang mengalami aging secara intrinsik, epidermis yang dipancarkan UV menebal. Sebagai lapisan terluar epidermis, stratum korneum sebagian besar terpengaruh dan menebal karena kegagalan degradasi desmosom korneosit. Ekspresi marker diferensiasi involucrin dalam stratum korneum meningkat, yang sesuai dengan fakta bahwa

proses diferensiasi keratinosit epidermal dirusak oleh radiasi UV. Ekspresi protein permukaan sel b1-integrin, yang berinteraksi dengan protein matriks ekstraseluler dan dianggap sebagai salah satu penanda sel induk epidermis, sangat berkurang, menunjukkan bahwa proliferasi keratinosit basal yang sudah tua juga terganggu.<sup>6</sup>

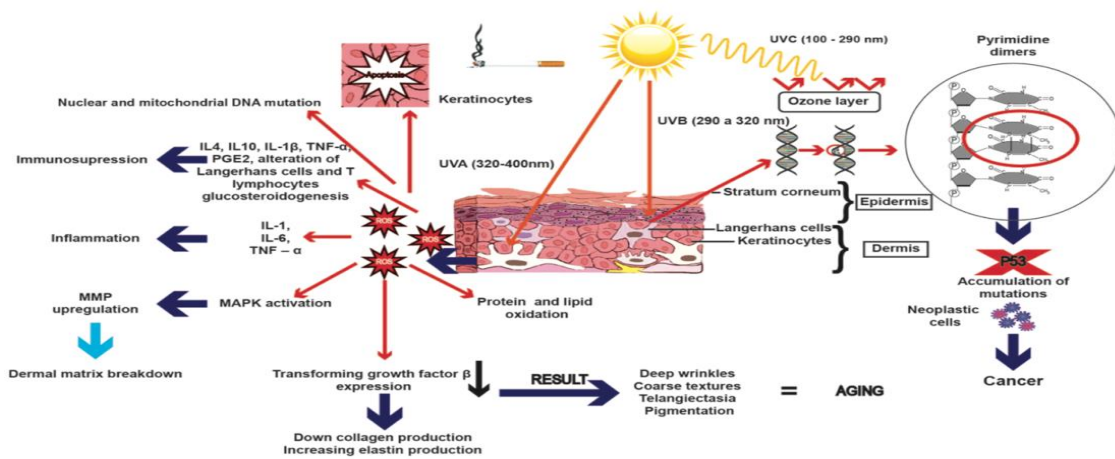
Ekspresi kolagen tipe VII dalam keratinosit menurun pada area kulit yang diradiasi UV. Kolagen tipe VII adalah fibril penahan di persimpangan dermal-epidermal. Penurunan produksinya berkontribusi terhadap kerutan karena melemahnya hubungan antara dermis dan epidermis. Penelitian telah menemukan bahwa kolagen tipe I berkurang pada kulit yang mengalami photoaging karena meningkatnya degradasi kolagen. Berbagai matriks metalloproteinase (MMPs), serine protease, dan protease lainnya berpartisipasi dalam aktivitas degradasi ini fungsi mikrovaskatur menurun seiring bertambahnya usia. Ini disebabkan oleh disfungsi endotel termasuk berkurangnya kapasitas angiogenik, ekspresi molekul adhesi yang menyimpang, dan gangguan fungsi vasodilatasi.<sup>5-6</sup>

Paparan radiasi UV merupakan penyebab utama stres oksidatif pada kulit dan dengan demikian merupakan faktor risiko penting untuk perkembangan masalah kulit, misalnya pembentukan keriput, lesi, dan kanker. Pada paparan sinar matahari, molekul kulit menyerap UVR yang menghasilkan generasi spesies oksigen reaktif (ROS). Ada dua jenis ROS, tipe 1 terdiri dari molekul oksigen tereksitasi tunggal ( $O_2$ ), sedangkan molekul oksigen dengan elektron tidak berpasangan merupakan jenis ROS kedua. Contoh tipe kedua adalah enzim yang terlibat dalam pembuatan ROS ini.<sup>6</sup>

Entitas oksigen reaktif memberikan efek merusak pada fraksi seluler termasuk dinding sel, membran lipid, mitokondria, nukleus, dan DNA yang menghasilkan "stres oksidatif," yaitu, perbedaan antara ROS dan antioksidan, ROS yang berlebihan menyebabkan cedera jaringan dan pengembangan penyakit termasuk penuaan, kanker, iskemia, cedera hati, radang sendi, dan sindrom Parkinson.<sup>7</sup>

Pada kulit, akumulasi spesies oksigen reaktif mungkin merupakan salah satu peristiwa seluler terpenting setelah paparan matahari karena ia menginduksi perubahan seluler berikut sebagai hasil modifikasi guanin (8-hidro-2-deoksi-guanin), berantai tunggal, dan basa pirimidin teroksidasi, karbonilasi protein membran dan peroksidasi lipid, apoptosis keratinosit epidermal (sel terbakar matahari), pelepasan sitokin proinflamasi keratinosit (terutama IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) dan reseptor faktor pertumbuhan fibroblas kulit seperti reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), faktor aktivasi platelet (PAF) prostaglandin, dan insulin. Faktor transkripsi lain yang penting dalam photoaging adalah faktor nuklir kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) yang juga diaktifkan oleh radiasi UV dan memiliki efek pada protein matriks karena merangsang transkripsi sitokin inflamasi yang menarik neutrofil yang juga mengekspresikan matriks metalloproteinase (metalloproteinase- 8) dengan degradasi protein matriks ekstraseluler secara bersamaan.<sup>5-6</sup>

Penurunan ekspresi TGF- $\beta$ , yang menurunkan produksi kolagen yang berubah dan meningkatkan produksi elastin sehingga menghasilkan perubahan dalam struktur kulit yang secara klinis dimanifestasikan oleh kerutan dalam, tekstur kasar, telangiectasia dan pigmentasi.



Gambar 1. Mekanisme Aging pada Kulit<sup>7</sup>

Imunosupresi lokal dan sistemik dengan aktivasi molekul imunosupresif seperti IL4, IL10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan PGE2, atau dengan perubahan morfologi seluler, fungsi atau kuantitas sel Langerhans dan limfosit T, adalah konsekuensi lain dari produksi ROS setelah Paparan radiasi UV. Presentasi antigen pada kulit yang terpapar UV juga terganggu terutama karena penekanan ekspresi molekul penting seperti MHC kelas II, fungsi limfosit terkait antigen-3 (LFA-3), ICAM-1, ICAM-3, B7, CD1a dan CD40. Radiasi kulit UV juga mengaktifkan proses glukosteroidogenesis lokal pada kulit dan ini pada gilirannya menyebabkan pelemahan imunitas kulit lokal.<sup>5-7</sup>

Presentasi penuaan seluruh wajah dikaitkan dengan dampak gravitasi, aksi otot, kehilangan volume, berkurangnya dan redistribusi lemak superfisial dan dalam, hilangnya dukungan kerangka tulang yang secara bersama-sama menyebabkan wajah kendur, perubahan bentuk dan kontur. Terlepas dari kenyataan bahwa penuaan adalah proses biologis yang tak terhindarkan dan bukan kondisi patologis itu berkorelasi dengan berbagai patologi kulit dan tubuh, termasuk gangguan degeneratif, neoplasma jinak dan ganas. Paradigma 'berhasil menua', berfokus pada kesehatan dan partisipasi aktif dalam kehidupan, melawan konseptualisasi tradisional tentang penuaan sebagai masa

Tabel 1. Pendekatan Strategi Anti-Aging<sup>2</sup>

Perawatan kosmetik	Skin care harian Sun Protection Prosedur estetika non-invasif
Agen topical	Antioksidan Cell regulator
Prosedur invasive	
Agen sistemik	Terapi hormon pengganti Antioksidan
Menghindari faktor eksogen, gaya hidup dan kebiasaan	Merokok Polusi Radiasi UV Stres Nutrisi Aktivitas fisik Pemeriksaan kesehatan umum

penyakit dan semakin disamakan dengan meminimalkan tanda-tanda usia pada kulit,

wajah dan tubuh. Dari perspektif ini, dermatologi estetika preventif dapat melengkapi permintaan untuk penuaan yang sehat, mengobati atau mencegah gangguan kulit tertentu, terutama kanker kulit, dan menunda penuaan kulit dengan menggabungkan metode terapi lokal dan sistemik, perangkat instrumen dan prosedur invasif.<sup>2</sup>

Barrier kulit yang sehat dan berfungsi adalah pelindung penting terhadap dehidrasi, penetrasi berbagai mikroorganisme, alergen, iritan, spesies oksigen reaktif, dan radiasi. Barrier kulit dapat disesuaikan secara khusus untuk

memungkinkan penetrasi. Karena alasan ini, perawatan kulit harian dapat meningkatkan regenerasi kulit, elastisitas, kehalusan, dan dengan demikian mengubah kondisi kulit untuk sementara waktu. Namun, perlu untuk menghentikan degradasi konstituen struktural primer kulit, seperti kolagen, elastin, untuk mencegah pembentukan keriput.<sup>1,7-8</sup>

Krim ini digunakan secara topikal untuk melindungi dan merawat masalah kulit termasuk hiperpigmentasi dan keriput. Selain manfaat tersebut, krim dapat menyebabkan masalah kulit seperti infeksi, fotosensitifitas, eritema, dermatitis kontak, kanker, dan atau perubahan warna kulit.<sup>7-8</sup> Terdapat dua kelompok utama agen yang dapat digunakan sebagai krim anti-penuaan. Komponen antioksidan dan pengatur sel. Antioksidan seperti vitamin, polifenol dan flavonoid, mengurangi degradasi kolagen dengan mengurangi konsentrasi FR dalam jaringan. Regulator sel seperti retinol, peptida dan faktor pertumbuhan (GF), memiliki efek langsung pada metabolisme kolagen dan mempengaruhi produksi kolagen.<sup>2,10</sup>

Vitamin C, B<sub>3</sub>, dan E adalah antioksidan paling penting karena kemampuannya untuk menembus kulit melalui berat molekulnya yang kecil. Asam L-askorbat (vitamin C) lokal yang larut dalam air dan labil dalam konsentrasi antara 5 dan 15% terbukti memiliki efek anti-penuaan kulit dengan menginduksi produksi Col-1, dan Col-3. Sebagai enzim yang penting untuk produksi kolagen, dan penghambat matrixmetalloproteinase (MMP) 1 (collagenase 1). Studi klinis telah membuktikan bahwa perlindungan antioksidan lebih tinggi dengan kombinasi vitamin C dan E dibandingkan dengan vitamin C atau E saja. Niacinamide (vitamin B) mengatur metabolisme dan regenerasi sel, dan digunakan dalam konsentrasi 5% sebagai agen anti-penuaan. Dalam beberapa penelitian, peningkatan elastisitas kulit, eritema dan pigmentasi setelah 3 bulan pengobatan topikal telah diamati. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) yang digunakan sebagai komponen produk kulit memiliki efek antiinflamasi dan antiproliferatif dalam

konsentrasi antara 2 dan 20%. Kerjanya dengan menghaluskan kulit dan meningkatkan kemampuan stratum korneum untuk mempertahankan kelembapannya, mempercepat epitelisasi, dan berkontribusi terhadap proteksi kulit pada fotopel. Efeknya tidak sekuat dengan vitamin C dan B.<sup>2</sup>

Regulator sel, seperti turunan vitamin A, polipeptida, dan tumbuhan, bekerja langsung pada metabolisme kolagen dan merangsang produksi kolagen dan serat elastis. Vitamin A (retinol) dan turunannya (retinaldehyde dan tretinoin) adalah sekelompok agen yang juga memiliki efek antioksidan. Mereka dapat menginduksi biosintesis kolagen dan mengurangi ekspresi MMP 1 (collagenase 1). Retinol, pada saat ini, adalah zat yang paling sering digunakan sebagai senyawa anti-penuaan dan, dibandingkan dengan tretinoin, menyebabkan lebih sedikit iritasi kulit. Telah ditunjukkan bahwa retinol memiliki efek positif tidak hanya pada ekstrinsik tetapi juga pada penuaan kulit intrinsik dan memiliki efek positif yang kuat pada metabolisme kolagen.<sup>2,9</sup>

Tretinoin, retinoid nonaromatik dari generasi pertama, disetujui untuk diaplikasikan sebagai pengobatan anti-aging dalam konsentrasi 0,05% di Amerika Serikat. Telah terbukti mampu mengurangi tanda-tanda penuaan kulit dini yang diinduksi UV, seperti keriput, hilangnya elastisitas kulit dan pigmentasi. Polipeptida atau oligopeptida tersusun dari asam amino dan dapat meniru urutan molekul peptida seperti kolagen atau elastin. Melalui aplikasi topikal, polipeptida memiliki kemampuan untuk merangsang sintesis kolagen dan mengaktifkan metabolisme kulit.<sup>11</sup>

Ketika kulit terus menerus terkena radiasi UV, produksi radikal bebas yang merusak membran sel kulit biologis diinduksi. Stres oksidatif ini muncul sebagai pigmentasi yang tidak merata, bernoda, dan mengganggu kerangka struktur dasar kulit, akibatnya menimbulkan kerutan dan kulit kendur. Meskipun epidermis kulit memiliki pertahanan antioksidan alami yang efektif yang mencakup berbagai enzim antioksidan seperti peroksidase, katalase, dan

glutathione, tutup pelindung yang ditawarkan oleh mereka mungkin dibatasi karena produksi ROS yang sangat besar. Oleh karena itu, antioksidan dengan aktivitas pembersihan radikal bebas mungkin memiliki arti penting dalam pertahanan dan terapi penyakit terkait usia yang melibatkan radikal bebas.<sup>9</sup> Polifenol adalah kelas besar senyawa kimia yang disintesis oleh tanaman dan kaya akan buah-buahan, sayuran, teh, kakao dan lainnya. Produk tanaman telah dikaitkan dengan manfaat kesehatan yang ditunjukkan oleh produk ini. Polifenol memiliki sifat biologis antioksidan, anti-inflamasi, anti-karsinogenik dan lainnya yang dapat melindungi dari stres oksidatif dan beberapa penyakit.<sup>10</sup>

Karena adanya banyak bahan bioaktif dalam *phytoextracts*, krim yang mengandung ekstrak dianggap lebih berkhasiat dengan efek samping yang lebih rendah terhadap penuaan dibandingkan dengan krim yang mengandung antioksidan individu tertentu. Karena potensi antioksidan yang luar biasa, *phytoextracts* banyak digunakan dalam berbagai formulasi krim. Hingga saat ini, *Acacia nilotica*, *Benincasa hispida*, *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Nelumbo nucifera*, *Capparis decidua*, *Castanea sativa*, *Coffea arabica*, *Crocus sativus*, *Embllica officinalis* Gaertn, *Foeniculum vulgare*, *Hippophae ruscustrum*, *Moringa oleifera*, *Morus alba*, *Ocimum basilicum*, *Oryza sativa*, *Polygonum minus*, *Punica granatum*, *Silybum marianum*, *Tagetes erecta* Linn., *Terminalia chebula*, *Trigonella foenum-graecum*, dan *Vitis vinifera* telah berhasil digunakan dalam mengembangkan krim yang stabil. formulasi dengan efek antioksidan yang sangat baik, mungkin karena adanya beberapa *phytochemical* antioksidan.<sup>7,9-10</sup>

Penurunan kadar estrogen dapat berperan dalam penuaan kulit pada wanita dan senyawa yang menstimulasi reseptor estrogen berpotensi menangkalkan beberapa tanda penuaan yang terlihat. Ketika orang hidup lebih lama, wanita menghabiskan sebagian besar hidupnya dalam keadaan pasca-menopause, dengan kekurangan

estrogen dibandingkan dengan diri mereka yang lebih muda. Menopause dapat meningkatkan stres oksidatif dan kulit wanita pasca-menopause menunjukkan penurunan kolagen tipe I dan III. Penurunan kadar serum  $17\beta$ -estradiol dapat berkontribusi pada penuaan intrinsik kulit. Terapi hormon gratis dapat diberikan dalam pencegahan penuaan kulit.<sup>8</sup>

## Simpulan

Penuaan pada kulit dapat terjadi secara intrinsik dan ekstrinsik. Hal ini memicu proses stres oksidatif yang menyebabkan perubahan structural kulit. Strategi terapi anti-aging pada kulit dapat dilakukan menggunakan oral, topical dan invasif. Agen topikal yang mengandung antioksidan dan regulator sel dapat digunakan untuk melawan proses aging, termasuk hiperpigmentasi dan keriput. Dua kelompok utama agen yang dapat digunakan sebagai krim anti-penuaan yaitu antioksidan seperti vitamin, polifenol dan flavonoid, dan faktor pertumbuhan (GF)..

## Daftar Pustaka

1. Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G, Lo C. Review the hallmarks of aging. *Cell*. 2013. 153(6):1194–1217.
2. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermato-Endocrinology*. 2012. 4(3):308–319.
3. Binic I, Lazarevic V, Ljubenovic M, Mojsa J, Sokolovic D. Skin ageing: natural weapons and strategies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. 1–11.
4. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *Journal of Tissue Viability*. 2016: 1–10.
5. Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell Transplantation*. 2018. 27(5): 729–738.
6. Mesa-arango AC, Flórez-muñoz SV, Sanclemente, G. Mechanisms of skin aging. *Iatreia*. 2017. 30(2): 160–170.
7. Jadoon S, Karim S, Hassham M, Bin H, Akram MR, Khan AK, Murtaza G. Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human skin

- cell longetivity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015: 1–17.
8. Campa, M., & Baron, E. 2018. Anti-aging Effects of Select Botanicals : Scientific. *Cosmetics*. 5(54): 1–15.
  9. Garg C, Khurana P, Garg M. Molecular mechanisms of skin photoaging and plant inhibitors. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. 11(2): 217–232.
  10. Simo A, Kawal N, Paliyath G, Bakovic M. Botanical Antioxidants Cosmeceuticals for Skin Health in the World of. *International Journal of Advanced Nutritional and Health Science*. 2014. 2(1): 67–88.
  11. Schagen SK. Topical Peptide Treatments with Effective. *Cosmetics*. 2017. 4(16): 1–14.