

SKRIPSI

**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM HIALURONAT
TERHADAP EFEKTIVITAS ANTIAGING DAN KEAMANAN
SEDIAAN SERUM TRANSFERSOM *AMNIOTIC*
*MESENCHYMAL STEM CELLS METABOLITE PRODUCTS***



KEVIN KSATRIA HANDOKO

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM HIALURONAT
TERHADAP EFEKTIVITAS ANTIAGING DAN KEAMANAN
SEDIAAN SERUM TRANSFERSOM *AMNIOTIC*
*MESENCHYMAL STEM CELLS METABOLITE PRODUCTS***

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

Oleh:

**Kevin Ksatria Handoko
NIM. 051811133165**

Skripsi ini telah disetujui pada tanggal 26 Juli 2022 oleh:

Pembimbing Utama



Prof. Dr. apt. Widji S, DEA.
NIP.195110061977092001

Pembimbing Serta



apt. Andang M, M.PharmSci., Ph.D.
NIP. 198510022008121001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Kevin Ksatria Handoko

NIM : 051811133165

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Penambahan Asam Hialuronat Terhadap Efektivitas Antiaging dan Keamanan Sediaan Serum Transfersom *Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products*

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 19 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Kevin Ksatria Handoko

NIM. 051811133165

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Kevin Ksatria Handoko

NIM : 051811133165

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Penambahan Asam Hialuronat Terhadap Efektivitas Antiaging dan Keamanan Sediaan Serum Transfersom *Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 19 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Kevin Ksatria Handoko

NIM. 051811133165

KATA PENGANTAR

Segala syukur dan puji hanya bagi Tuhan Yesus Kristus, oleh karena anugerah-Nya yang melimpah, kemurahan dan kasih setia yang besar akhirnya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul **“Pengaruh Penambahan Asam Hialuronat Terhadap Efektivitas Antiaging dan Keamanan Sediaan Serum Transfersom Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products”** guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karenanya dalam menyempurnakan skripsi ini penulis mendapat banyak dukungan dan bimbingan dari beberapa pihak. Dengan tersusunnya skripsi ini, penulis ingin menyampaikan banyak ucapan terima kasih kepada seluruh pihak yang ikut membantu menyelesaikan penulisan skripsi penulis, diantaranya:

1. Prof. Dr. apt. Widji Soeratri, DEA., selaku dosen pembimbing utama yang dengan tulus telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan ikut serta memberikan arahan juga nasihat kepada penulis dalam rangka menyelesaikan penyusunan naskah skripsi.
2. apt. Andang Miatmoko, M.PharmSci., Ph.D., selaku dosen pembimbing serta sekaligus sebagai pemilik proyek penelitian ini yang dengan tulus meluangkan waktu untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan ikut serta memberikan arahan juga nasihat kepada penulis dalam rangka menyelesaikan penyusunan naskah skripsi, serta dapat menjadi sosok Bapak yang dapat membimbing anak bimbingnya dengan sangat baik.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CA., selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas kepada penulis selama mengikuti program sarjana juga dalam penyusunan naskah skripsi.
4. Prof. Dra. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D., dan Dr.rer.nat. Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, M.PharmSci., selaku dosen penguji yang dengan tulus membantu penulis dalam menyempurnakan naskah skripsi dengan saran dan kritik yang membantu penulis.
5. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas

kepada penulis selama mengikuti program sarjana farmasi juga dalam penyusunan naskah skripsi.

6. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si., selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas kepada penulis selama mengikuti program sarjana juga dalam penyusunan naskah skripsi.
7. Dr. apt. Riesta Primaharinastiti, S.Si., M.Si., selaku dosen wali penulis yang telah memberikan dukungan dan banyak pelajaran berharga bagi penulis selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Seluruh dosen, laboran, serta segenap karyawan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah berjasa dalam memberikan pengalaman yang sangat berharga selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
9. Dr. Joni Susanto, dr., M.Kes. PA., dan Kusuma Eko Purwantari, dr., M.Si., yang membantu penulis dalam pengujian efektivitas sehingga penulis dapat melengkapi naskah skripsi dengan baik.
10. Djoko Legowo, M.Kes., drh., yang membantu penulis dalam pengujian keamanan sehingga penulis dapat melengkapi naskah skripsi dengan baik.
11. Kedua orang tua penulis, Bapak Oktavianus Setyo Handoko dan Ibu Chung Vivi, serta adik penulis, Keissya Maria Regina Caelli yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi dengan baik.
12. Asisten dari Pak Andang, Mbak Berlian dan Mbak Devy yang selalu membantu penulis disaat kesusahan, baik secara mental maupun dalam pengerjaan skripsi ini, yang juga membantu dengan tulus dan penuh kesabaran.
13. Bu Nawang, Pak Dwi, Pak Eko, Pak Iwan, Pak Kus, Pak Sunar, Mas Wahdah, Pak Naryo, Mbak Dita yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi.
14. Syarifah Sutra Dewangga selaku sahabat serta partner bekerja dalam menyelesaikan skripsi Transfersom AMSC-MP, yang telah memberikan banyak dukungan, motivasi, semangat kepada penulis dalam menyelesaikan naskah skripsi.
15. Rekan seperjuangan Nio-Lipo 2022, Amelia A. F., A. A. Jauhari, V. Earline P. S. T., Clarissa B., serta Syarifah S. D., yang saling membantu dan berjuang untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu.

16. Sahabat dalam Grup Family, Andrew, Syarifah, Solomon, yang selalu memberi semangat, dan menjadi zona nyaman penulis dalam berbagi suka dan duka.
17. Sahabat dalam Grup Vario Manji, Andrew, Solomon, Rio, Firdaus, Dicky, Hasya, dan Steven A., yang selalu memberi semangat, dan menjadi zona nyaman penulis dalam berbagi suka dan duka.
18. Sahabat dalam Grup Pusink Gemink, Clara, Andrew, Steven G., Alvina, yang selalu memberi semangat, dan menjadi zona nyaman penulis dalam berbagi suka dan duka.
19. Joshua El 'Nissi Hermawan selaku sahabat serta partner organisasi BEM FF UNAIR, yang telah memberikan banyak dukungan, motivasi, semangat kepada penulis dalam menyelesaikan naskah skripsi.
20. Thalia Vanessa Hartono, selaku pacar penulis yang telah banyak mendukung, memotivasi, dan menyemangati penulis serta telah menjadi zona nyaman bagi penulis dalam membagikan suka dan duka sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi dengan baik dan tepat waktu.
21. Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Angkatan 2018, khususnya kelas A, yang telah banyak memberikan warna dan cerita dalam menempuh pendidikan gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
22. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak keterbatasan. Penulis berharap penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan dan pengetahuan di bidang kefarmasian, terutama dalam bidang kosmetik. Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih.

Penulis

RINGKASAN

**Pengaruh Penambahan Asam Hialuronat Terhadap Efektivitas
Antiaging dan Keamanan Sediaan Serum Transfersom *Amniotic
Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products***

Kevin Ksatria Handoko

Photoaging merupakan faktor terbesar dari *skin aging*, disebabkan oleh paparan sinar UV yang menyebabkan kerusakan pada matriks ekstraseluler. Untuk mengatasi fenomena *skin aging* salah satunya dengan pemakaian kosmetik yang bersifat sebagai *antiaging*, seperti *growth factor* yang ada dalam *amniotic mesenchymal stem cells metabolite products* (AMSC-MP) dalam bentuk serum untuk kulit. AMSC-MP merupakan produk metabolit yang diproduksi oleh *stem cells* dan tidak mengandung sel. Faktor pertumbuhan dan sitokin yang terdapat pada AMSC-MP dilaporkan secara signifikan dapat meningkatkan sintesis kolagen dalam fibroblast. Sebagian besar *growth factor* yang terdapat pada AMSC-MP berukuran lebih besar dari 20 kDa dan bersifat hidrofilik, namun hanya senyawa berukuran kurang dari 500 Da yang dapat berpenetrasi ke dalam kulit. Mengenkapsulasi AMSC-MP dalam transfersom adalah salah satu cara untuk mengatasi hal tersebut. Transfersom terdiri dari fosfolipid dan *edge activator* (EA), merupakan *membrane-softening agent* yang memfasilitasi kemampuan *ultradeformable* dari transfersom. Kemampuan transfersom dalam berpenetrasi ke dalam kulit dipengaruhi oleh jenis surfaktannya. Transfersom AMSC-MP dengan surfaktan stearylamine (Trans-SA) bermuatan positif dan menghasilkan penetrasi yang kurang maksimal akibat lebih banyak terdepositasi di stratum korneum yang bermuatan negatif. Transfersom AMSC-MP dengan surfaktan sodium kolat (Trans-SC) bermuatan negatif menghasilkan penetrasi yang maksimal namun memiliki penampakan visual yang bergerombol akibat muatan negatif dari Trans-SC. Hal ini disebabkan oleh interaksi antara vesikel pada Trans-SC dengan AMSC-MP, sehingga berpotensi timbulnya agregasi dalam sediaan. Asam hialuronat/*hyaluronic acid* (HA), adalah glikosaminoglikan (GAG) nonsulfat yang bersifat larut dalam air (hidrofilik), dan anionik (bermuatan negatif). Karena bermuatan negatif, HA digunakan untuk mengatasi permasalahan yang ada. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam hialuronat terhadap efektivitas *antiaging* AMSC-MP ditinjau dari kerapatan kolagen dan jumlah fibroblast serta keamanan sediaan serum Transfersom AMSC-MP.

Untuk mengetahui pengaruh penambahan HA pada transfersom, sediaan serum yang diujikan terdiri dari transfersom dengan aktivator tepi stearylamine (Trans-SA), transfersom dengan aktivator tepi stearylamine dan penambahan asam hialuronat (Trans-SA-HA), transfersom dengan aktivator tepi sodium kolat (Trans-SC), dan transfersom dengan aktivator tepi sodium kolat dan penambahan asam hialuronat (Trans-SC-HA). Keempat sediaan ini diformulasikan dengan metode hidrasi lapis tipis dengan perbandingan fosfolipid dan surfaktan 85:15. Transfersom yang didapat diuji karakteristik fisiknya melalui pengujian ukuran partikel, *polydispersity index*, zeta potensial, lalu diuji efisiensi penjabakannya secara kualitatif dan kuantitatif dengan *Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis* (SDS-PAGE). Kemudian

dilanjutkan dengan uji efektivitas yang ditinjau dari kerapatan kolagen dan jumlah fibroblast, uji keamanan yang ditinjau dari skor iritasi kulit, dan uji hidrasi kulit.

Hasil dari pengujian ukuran partikel Trans-SA, Trans-SA-HA, Trans-SC, dan Trans-SC-HA secara berturut-turut adalah $261,9 \pm 1,9$ nm, $317,7 \pm 9,1$ nm, $105,3 \pm 0,9$ nm, dan $144,3 \pm 0,8$ nm. Hal ini menunjukkan bahwa transfersom memiliki ukuran partikel ≤ 300 nm sehingga dapat berpenetrasi ke dalam kulit dengan baik. Penambahan HA dapat meningkatkan ukuran partikel dikarenakan terjadinya “*coating*” pada permukaan transfersom oleh HA. Nilai PDI Trans-SA, Trans-SA-HA, Trans-SC, dan Trans-SC-HA secara berturut-turut adalah $0,206 \pm 0,002$, $0,211 \pm 0,007$, $0,557 \pm 0,001$, dan $0,494 \pm 0,008$. HA menyebabkan terjadinya “*coating*” pada permukaan transfersom, sehingga meningkatkan nilai PDI-nya, yang mengindikasikan distribusi yang lebih tidak homogen. Nilai zeta potensial Trans-SA, Trans-SA-HA, Trans-SC, dan Trans-SC-HA secara berturut-turut adalah $-11,8 \pm 1,9$, $-12,5 \pm 5,6$, $12,9 \pm 2,5$, dan $4,5 \pm 2,5$ mV. Hasil zeta potensial yang diperoleh tidak dapat dikatakan stabil. Namun, tetap diperlukan uji stabilitas lebih lanjut untuk mengetahui stabilitasnya. HA bermuatan negatif, sehingga penambahannya dapat menurunkan zeta potensial transfersom. Pada uji kualitatif dengan SDS-PAGE, protein bebas sampel transfersom yang berada di rentang 55-100 kDa sejajar dengan protein komponen mayor pada AMSC-MP, sehingga dapat disimpulkan bahwa protein bebas sampel transfersom merupakan protein band milik AMSC-MP bebas sampel. Kuantifikasi SDS-PAGE menghasilkan persentase efisiensi pengebakan Trans-SA, Trans-SA-HA, Trans-SC, dan Trans-SC-HA secara berturut-turut adalah 22,74%, 34,13%, 31,57%, dan 26,80%. AMSC-MP merupakan protein yang bersifat amfoter, sehingga berinteraksi dengan surfaktan transfersom. HA yang bermuatan sangat negatif dilarutkan dalam cairan AMSC-MP yang bermuatan positif sehingga menyebabkan ikatan antar molekul AMSC-MP-HA yang cenderung bermuatan negatif, sehingga berpengaruh pada surfaktan SA, namun tidak pada surfaktan SC. Hasil dari pengujian efektivitas yang ditinjau dari kerapatan kolagen dan jumlah fibroblast menunjukkan terdapat peningkatan efektivitas pada kelompok Trans-SA-HA dibandingkan dengan Trans-SA, serta pada Trans-SC-HA dibandingkan dengan Trans-SC, sehingga dapat disimpulkan HA dapat meningkatkan efektivitas sediaan. Hasil dari pengujian iritasi aku dermal yang ditinjau dari skor iritasi kulitnya menunjukkan bahwa penambahan HA relatif aman pada Trans-SC dan Trans-SA. Hasil dari pengujian hidrasi kulit menunjukkan terdapat peningkatan derajat hidrasi kulit pada kelompok Trans-SA-HA dibandingkan dengan Trans-SA, serta pada Trans-SC-HA dibandingkan dengan Trans-SC yang dapat diamati pada hari ke-20, sehingga dapat disimpulkan HA dapat meningkatkan derajat hidrasi kulit.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa penambahan HA terbukti dapat meningkatkan efektivitas Trans-SA dan Trans-SC ditinjau dari hasil penelitian pengujian kerapatan kolagen dan jumlah fibroblast yang meningkat. Selain itu, penambahan HA pada Trans-SA dan Trans-SC terbukti relatif aman ditinjau dari skor iritasi yang minimum.

ABSTRACT

The Effect of Adding Hyaluronic Acid on Anti-Aging Activity and Safety Properties of Transfersome *Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products* Serum

Kevin Ksatria Handoko

In the previous study, transfersome prepared with stearylamine as the edge activator had poor anti-aging activity. In contrast, transfersome prepared with sodium cholate produced a good anti-aging activity, but the vesicles tended to aggregate based on their visual appearances. This study aimed to evaluate the use of hyaluronic acid (HA) in improving the anti-aging activity of Transfersome loaded with AMSC-MP (Trans-AMSC) measured for collagen density and number of fibroblast cells and also the safety evaluation based on skin irritancy scoring. Trans-AMSC was prepared by the thin hydration film method, in which the lipid and edge activators were firstly dissolved in chloroform, and then the chloroform was removed by evaporation. HA was then dispersed in AMSC-MP (AMSC-HA) before it was used for lipid hydration. The in vivo studies of anti-aging activity and safety properties were further evaluated by applying daily 150 μ L of transfersomes once every two days to a 2.54 cm² section on the back of a UV-ray aging-induced male Balb/C mouse after UV-irradiation for 28 days. The results showed that HA successfully increased the collagen density and number of fibroblast cells in UV radiation skin-aged induced mice, which reflects for repairing the skin aging process. The 24-hour topical application of Trans-SA-HA and Tr SC-HA showed no erythema or skin rash observed during the study. In conclusion, adding HA into AMSC Transfersomes successfully enhanced the anti-aging activity and proven its safety, enabling its potential use as anti-aging cosmetics.

Keywords: Antiaging, AMSC-MP, Transfersomes, Edge Activator, Hyaluronic Acid

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	1
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	1
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Penuaan Kulit (Skin Aging)	7
2.1.1. Anatomi dan Fisiologis Kulit	7
2.1.1.1. Epidermis	7
2.1.1.2. Dermis	10
2.1.1.3. Hipodermis/Subkutan	12
2.1.2. Karakteristik Penuaan	12
2.1.3. Proses Penuaan Kulit	14
2.1.3.1. Penuaan Intrinsik (<i>Intrinsic Aging</i>)	14
2.1.3.2. Penuaan Ekstrinsik (<i>Extrinsic Aging</i>)	15
2.1.4. Faktor Penyebab yang Mempengaruhi Penuaan Kulit	17
2.2. Upaya Mengatasi Penuaan	18

2.2.1.	Tindakan Medis	18
2.2.2.	Gaya Hidup	19
2.2.3.	Kosmetik Antiaging	20
2.3.	Serum Kulit	20
2.4.	AMSC-MP	21
2.4.1.	Definisi.....	21
2.4.2.	Penetrasi AMSC-MP ke dalam Kulit.....	21
2.4.3.	Mekanisme AMSC-MP sebagai Terapi Antiaging	22
2.4.4.	Fisikokimia dan Stabilitas AMSC-MP	22
2.5.	Transfersom.....	23
2.5.1.	Definisi.....	23
2.5.2.	Formulasi Transfersom	23
2.5.2.1.	Fosfolipid.....	23
2.5.2.2.	Edge Activator (EA).....	24
2.5.3.	Metode Pembuatan Transfersom	26
2.5.3.1.	Metode Sonikasi Vorteks	26
2.5.3.2.	Proses Homogenisasi Suspensi.....	26
2.5.3.3.	Proses Handshaking Termodifikasi (Hidrasi Lapis Tipis)	26
2.5.3.4.	Proses Suspensi Aqueous Lipid.....	27
2.5.3.5.	Proses Sentrifugasi	28
2.5.4.	Mekanisme Penetrasi Transfersom.....	28
2.6.	Pengaruh Surfaktan terhadap Efektivitas Transfersom AMSC-MP	29
2.7.	Asam Hialuronat	31
2.7.1.	Definisi.....	31
2.7.2.	Sifat Fisikokimia dan Stabilitas Asam Hialuronat.....	32
2.7.3.	Penetrasi Asam Hialuronat ke dalam Kulit.....	33
2.7.4.	Asam Hialuronat sebagai Thickening dan Stabilizing Agent.....	33

2.8.	Penetrasi Senyawa Obat ke dalam Kulit	34
2.9.1.	Rute Penetrasi Senyawa Obat ke dalam Kulit	34
2.9.1.1.	Jalur Interseluler	34
2.9.1.2.	Jalur Intraseluler/Transeluler.....	35
2.9.1.3.	Jalur Folikuler.....	35
2.9.2.	Target Terapi Senyawa Obat pada Kulit Berdasarkan Letak Penetrasinya 35	
2.9.3.	Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Senyawa Obat ke dalam Kulit	36
2.9.3.1.	Ukuran Molekul Senyawa Obat	36
2.9.3.2.	Kelarutan Senyawa Obat	36
2.9.3.3.	Muatan Senyawa Obat.....	37
2.9.3.4.	Oklusivitas Kulit.....	37
BAB III KERANGKA KONSEP		39
3.1.	Uraian Kerangka Konsep	39
3.2.	Skema Kerangka Konsep	39
3.3.	Hipotesis.....	44
BAB IV METODE PENELITIAN		45
4.1.	Desain Penelitian.....	45
4.1.1.	Jenis Penelitian	45
4.1.2.	Bahan dan Alat.....	45
4.2.	Variabel Penelitian	46
4.4.1.	Variabel Bebas	46
4.4.2.	Variabel Tergantung	46
4.4.3.	Variabel Kontrol	46
4.3.	Kerangka Operasional.....	46
4.4.	Rancangan Penelitian	47
4.4.1.	Identifikasi Kualitatif Bahan Penelitian.....	47

4.4.1.1.	Organoleptis Bahan	47
4.4.1.2.	Identifikasi bahan menggunakan ATR-FTIR	47
4.4.2.	Rancangan Formula	47
4.4.3.	Pembuatan Skin Serum Transfersom AMSC-MP	48
4.4.4.	Uji Karakteristik Sediaan.....	48
4.4.4.1.	Uji Ukuran Partikel.....	49
4.4.4.2.	Uji <i>Polydispersity Index</i> (PDI)	49
4.4.4.3.	Uji Zeta Potensial	49
4.4.5.	Evaluasi Efisiensi Penjebakan Sediaan.....	50
4.4.5.1.	Uji Kualitatif dengan Sodium Dodecyl Sulfate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE).....	50
4.4.5.2.	Uji Kuantitatif dengan SDS-PAGE	50
4.4.6.	Persiapan Sebelum Pengujian <i>In Vivo</i>	51
4.4.6.1.	Kriteria Hewan Coba	52
4.4.6.2.	Perhitungan Jumlah Hewan Coba pada Uji Efektivitas	54
4.4.6.3.	Perhitungan Jumlah Hewan Coba pada Uji Keamanan.....	54
4.4.6.4.	Persiapan Hewan Coba.....	55
4.4.7.	Uji Efektivitas Sediaan	56
4.4.7.1.	Uji Kerapatan Kolagen	56
4.4.7.2.	Uji Jumlah Fibroblast	58
4.4.8.	Uji Keamanan Sediaan.....	59
4.4.8.1.	Uji Iritasi Akut Dermal.....	59
4.4.9.	Uji Hidrasi Kulit	60
4.4.9.1.	Uji Derajat Hidrasi Kulit menggunakan Korneometer.....	60
4.5.	Analisis Data	60
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN	62
5.1.	Identifikasi Kualitatif Bahan Penelitian	62

5.1.1.	Identifikasi Kualitatif AMSC-MP	62
5.1.2.	Identifikasi Kualitatif HA	63
5.1.3.	Identifikasi Kualitatif L- α -fosfatidilkolin	65
5.1.4.	Identifikasi Kualitatif Stearylamine	66
5.1.5.	Identifikasi Kualitatif Sodium Kolat.....	68
5.1.6.	Identifikasi Kualitatif Metilparaben.....	69
5.1.7.	Identifikasi Kualitatif Propilparaben	71
5.1.8.	Identifikasi Kualitatif Propilenglikol	72
5.2.	Uji Karakteristik Sediaan	74
5.2.1.	Uji Ukuran Partikel	74
5.2.2.	Uji <i>Polydispersity Index</i> (PDI)	75
5.2.3.	Uji Zeta Potensial.....	76
5.3.	Evaluasi Efisiensi Penjebakan Sediaan	77
5.3.1.	Uji Kualitatif dengan SDS-PAGE	77
5.3.2.	Uji Kuantitatif dengan SDS-PAGE	78
5.4.	Uji Efektivitas Sediaan.....	79
5.4.1.	Uji Kerapatan Kolagen	79
5.4.2.	Uji Jumlah Fibroblast.....	82
5.5.	Uji Keamanan Sediaan	85
5.5.1.	Uji Iritasi Akut Dermal	85
5.6.	Uji Hidrasi Kulit.....	86
5.6.1.	Uji Derajat Hidrasi Kulit menggunakan Korneometer	86
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		88
6.1.	Kesimpulan	88
6.2.	Saran.....	88
DAFTAR PUSTAKA		89
LAMPIRAN.....		95

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1 Jumlah Hewan Coba Uji Efektivitas	54
IV.2 Jumlah Hewan Coba Uji Keamanan	55
V.1 Hasil Identifikasi Kualitatif AMSC-MP	62
V.2 Hasil Identifikasi Kualitatif HA	64
V.3 Hasil Identifikasi Kualitatif L- α -fosfatidilkolin	65
V.4 Hasil Identifikasi Kualitatif Stearylamine	67
V.5 Hasil Identifikasi Kualitatif Sodium Kolat	68
V.6 Hasil Identifikasi Kualitatif Metilparaben	70
V.7 Hasil Identifikasi Kualitatif Propilparaben	71
V.8 Hasil Identifikasi Kualitatif Propilenglikol	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Umum dari Kulit (Kolarsick, Kolarsick and Goodwin, 2011)	7
2.2 Struktur Umum dari Epidermis (Denecker <i>et al.</i> , 2008)	9
2.3 Perbedaan antara Dermis Papilari dengan Dermis Retikular (Delgado-Gonzalo <i>et al.</i> , 2015)	10
2.4 Perbedaan Struktur Kulit antara Kulit Muda dengan Kulit Tua (Farage <i>et al.</i> , 2013)	14
2.5 Proses Penuaan Ekstrinsik dan Intrinsik yang disebabkan oleh ROS (Shin <i>et al.</i> , 2019)	17
2.6 Struktur Transfersom (Opatha, Titapiwatanakun and Chutoprapat, 2020)	23
2.7 Molekul Surfaktan (Dave and Joshi, 2017)	25
2.8 Kategorisasi Surfaktan (Dave and Joshi, 2017)	25
2.9 Proses Pembuatan Transfersom dengan Hidrasi Lapis Tipis (Moghassemi and Hadjizadeh, 2014)	27
2.10 Jalur Penetrasi dari Transfersom (Chaurasiya <i>et al.</i> , 2019)	29
2.11 Hasil Uji Penetrasi Liposom AMSC-MP, Transfersom AMSC-MP Stearylamine (SA), Transfersom AMSC-MP Tween 80 (TW), Transfersom AMSC-MP Sodium Kolat (SC) pada Jam ke-1 dan ke-2 (Nada, 2021)	30
2.12 Morfologi Transfersom AMSC-MP Stearylamine (A), Transfersom AMSC-MP Tween 80 (B), Transfersom AMSC-MP Sodium Kolat (C) dengan perbesaran 50.000x (Nada, 2021)	30
2.13 Hasil Uji Kerapatan Kolagen pada AMSC-MP, Transfersom AMSC-MP Stearylamine (SA), Transfersom AMSC-MP Tween 80 (TW), Transfersom AMSC-MP Sodium Kolat (SC) dengan kontrol sehat dan kontrol yang terinduksi sinar UV (A'ilda, 2021)	31
2.14 Struktur kimia Asam Hialuronat (Gallo <i>et al.</i> , 2019)	32
2.15 Jalur Penetrasi Senyawa Obat melalui Stratum Korneum (Trommer and Neubert, 2006)	34
2.16 Grafik Hubungan antara Laju Absorpsi Kulit terhadap Kelarutan (Log P) (Brain and Chilcott, 2008)	37
2.17 Efek Oklusi terhadap Persentase Dosis yang Terpenetrasi pada Kulit Babi (Brain and Chilcott, 2008)	38

4.1 Linimasa Perlakuan Percobaan Uji Efektivitas	58
5.1 Spektra ATR FT-IR dari AMSC-MP	63
5.2 Spektra ATR FT-IR dari HA	64
5.3 Spektra ATR FT-IR dari L- α -fosfatidilkolin	66
5.4 Spektra ATR FT-IR dari Stearylamine	67
5.5 Spektra ATR FT-IR dari Sodium Kolat	69
5.6 Spektra ATR FT-IR dari Metilparaben	70
5.7 Spektra ATR FT-IR dari Propilparaben	72
5.8 Spektra ATR FT-IR dari Propilenglikol	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Sertifikat Analisis Bahan	96
2 Spektra FT-IR Bahan	103
3 Sertifikat Uji Kelaikan Etik	108
4 Uji Shapiro-Wilk dan Uji Levene menggunakan IBM SPSS	109
5 Uji Independent Sample T-Test, Kruskal-Wallis, Brown-Forsythe and Welch ANOVA, dan One Way ANOVA dilanjutkan Uji Post Hoc menggunakan GraphPad Prism	115

DAFTAR SINGKATAN

μl	: Mikroliter
AGEs	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
AHAs	: <i>Alpha Hydroxy Acids</i>
AMSC-MP	: <i>Amniotic Mesenchymal Stem Cell Metabolite Product</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
AP-1	: <i>Activator Protein 1</i>
ATR FTIR	: <i>Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
BSA	: <i>Bovine Serum Albumin</i>
Da	: Dalton
DMPC	: <i>Dimyristoylphosphatidylcholine</i>
DPPC	: <i>Dipalmitoylphosphatidyl-choline</i>
DPPG	: <i>Dipalmitoylphosphatidylglycerol</i>
EA	: <i>Edge Activator</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EPC	: <i>Egg Phosphatidylcholine</i>
GAG	: Glikosaminoglikan
GlcNAc	: <i>N-acetyl-β-D glucosamine</i>
GlcUA	: <i>D-glucuronic acid</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>

HE	: <i>Hematoxyline Eosin</i>
HMW-HA	: <i>High Molecular Weight Hyaluronic Acid</i>
IBM	: International Business Machines
K Sehat	: Kontrol Sehat
K UV	: Kontrol dengan induksi sinar UV
kDa	: KiloDalton
KGf	: <i>Keratinosit Growth Factor</i>
LMW-HA	: <i>Low Molecular Weight Hyaluronic Acid</i>
LP	: Lapang Pandang
MA	: <i>Mallory Acid</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
MMP	: <i>Matrix Metallo Proteinase</i>
mV	: MiliVolt
N	: Jumlah sampel
NF-Kb	: <i>Nuclear Factor-Kb</i>
nm	: Nanometer
P	: Nilai probabilitas
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
ppm	: <i>part per million</i>
ROI	: <i>Range of Interest</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

SA	: <i>Stearylamine</i>
SC	: <i>Sodium Cholate</i>
SDS-PAGE	: <i>Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
SPC	: <i>Soybean phosphatidylcholine</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for The Social Sciences</i>
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
Tr SA	: Transfersom AMSC-MP surfaktan SA tanpa HA
Tr SA-HA	: Transfersom AMSC-MP surfaktan SA dengan HA
Tr SC	: Transfersom AMSC-MP surfaktan SC tanpa HA
Tr SC-HA	: Transfersom AMSC-MP surfaktan SC dengan HA
TW	: <i>Tween 80</i>
T β RI	: TGF- β type I receptor
T β RII	: TGF- β type II receptor
UV	: Ultraviolet
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>