

PENGARUH PEMBERIAN KRIM EKSTRAK BUAH DELIMA (*PUNICA GRANATUM L.*) TERHADAP JUMLAH KOLAGEN: Studi Eksperimental Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Dipapar UVB

Anneta Aulia Ismail¹, Chodidjah², Eni Widayati³, Widian Rachim⁴

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang¹

Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang²

Bagian Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang³

Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang⁴

Email: annetaaulia082@gmail.com

Informasi	Abstract
Volume : 2 Nomor : 12 Bulan : Agustus Tahun : 2025 E-ISSN : 3062-9624	<i>Ultraviolet B (UVB) exposure can trigger oxidative stress, DNA damage, and decreased collagen synthesis through the activation of inflammatory pathways and degradation of the extracellular matrix. Collagen is the main component of the dermis that maintains skin strength and elasticity, so its damage accelerates skin aging. Pomegranate (<i>Punica granatum L.</i>) contains bioactive compounds such as punicalagin, polyphenols, and ellagic acid, which have antioxidant and anti-inflammatory effects and support collagen regeneration by protecting fibroblasts from oxidative stress and suppressing the expression of collagen-degrading enzymes. This study aimed to determine the effect of pomegranate extract cream on collagen levels in male Wistar rats exposed to UVB. This study was an experiment with a post-test only control group design using 25 rats divided into five groups: normal control (K1), negative control (K2), positive control (K3), treatment 1 (K4), and treatment 2 (K5). The study lasted 14 days, including 7 days of adaptation, 7 days of treatment (UVB exposure and cream application), skin tissue collection, paraffin preparation, and histopathological observation with a 400x magnification microscope. The mean collagen counts for K1-K5 were 52.21 ± 6.40; 0.00 ± 0.00; 57.35 ± 6.20; 57.75 ± 7.27; and 61.30 ± 4.16, respectively. The Kruskal Wallis test showed significant differences between groups ($p = 0.007$). The Mann-Whitney test showed that K2 was significantly different from K1, K3, K4, and K5 ($p = 0.005$), while K1, K3, K4, and K5 were not significantly different. This study shows that the application of pomegranate fruit extract cream (<i>Punica granatum L.</i>) has an effect on collagen levels in male Wistar rats exposed to UVB.</i> Keyword: Pomegranate, Collagen Number, Ultraviolet B

Abstrak

Paparan ultraviolet B (UVB) dapat memicu stres oksidatif, kerusakan DNA, dan penurunan sintesis kolagen melalui aktivasi jalur inflamasi serta degradasi matriks ekstraseluler. Kolagen merupakan komponen utama dermis yang menjaga kekuatan dan elastisitas kulit, sehingga kerusakannya mempercepat penuaan kulit. Buah delima (*Punica granatum L.*) mengandung senyawa bioaktif seperti punicalagin, polifenol, dan ellagic acid yang memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, serta mendukung regenerasi kolagen dengan melindungi fibroblas dari stres oksidatif dan menekan ekspresi enzim perusak kolagen. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak buah delima terhadap jumlah kolagen pada tikus jantan galur Wistar yang dipapar UVB. Penelitian ini merupakan

eksperimen dengan rancangan *post-test only control group design* menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi menjadi lima kelompok: kontrol normal (K1), kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3), perlakuan 1 (K4), dan perlakuan 2 (K5). Penelitian berlangsung 14 hari, mencakup 7 hari adaptasi, 7 hari perlakuan (paparan UVB dan aplikasi krim), pengambilan jaringan kulit, pembuatan preparat parafin, dan pengamatan histopatologis dengan mikroskop pembesaran 400x. Rerata jumlah kolagen K1-K5 berturut-turut $52,21 \pm 6,40$; $0,00 \pm 0,00$; $57,35 \pm 6,20$; $57,75 \pm 7,27$; dan $61,30 \pm 4,16$. Uji Kruskal-Wallis menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p = 0,007$). Uji Mann-Whitney menunjukkan K2 berbeda signifikan dengan K1, K3, K4, dan K5 ($p = 0,005$), sedangkan K1, K3, K4, dan K5 tidak berbeda signifikan. Penelitian ini menunjukkan terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak buah delima (*Punica granatum L.*) terhadap jumlah kolagen pada tikus jantan galur Wistar yang dipapar UVB.

Kata Kunci: Buah Delima, Jumlah Kolagen, Ultraviolet B

A. PENDAHULUAN

Radiasi ultraviolet (UV) merupakan salah satu faktor lingkungan yang dapat merusak sel dan bersifat mutagenik sehingga digolongkan sebagai karsinogen. Radiasi UV terdiri atas UVA, UVB, dan UVC, namun UVB menjadi komponen yang paling banyak menimbulkan kerusakan kulit karena mampu menembus epidermis hingga dermis bagian atas. Paparan UVB meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu stres oksidatif, merusak DNA, dan mengganggu fungsi sel. Kondisi ini berdampak pada penurunan aktivitas fibroblas dalam mensintesis kolagen serta perubahan ekspresi gen yang mengatur regenerasi jaringan, sehingga kulit menjadi lebih rentan terhadap kerusakan, penuaan dini, dan inflamasi (Huang and Chien, 2020; Qiang and Dai, 2024).

Indonesia sebagai negara tropis terpapar sinar matahari sepanjang tahun, sehingga risiko kerusakan kulit akibat UVB cukup tinggi. Studi menunjukkan bahwa 57,35% perempuan usia 18-21 tahun telah mengalami tanda penuaan dini (Dewiastuti and Hasanah, 2016). Paparan sinar matahari berlebihan juga berkaitan dengan munculnya melasma, dengan prevalensi yang cukup tinggi di Asia serta rasio kasus yang dominan pada perempuan di Indonesia, yaitu 24:1 (Batam and Marianingrum, 2019). Berbagai upaya pencegahan seperti penggunaan tabir surya dan retinoid telah digunakan untuk mengatasi kerusakan kulit akibat UVB, tetapi retinoid memiliki efek samping berupa iritasi, kulit kering, hingga peningkatan risiko kanker kulit. Hal ini mendorong perlunya alternatif bahan aktif yang lebih aman dan efektif (C T Pratama et al., 2020; Fenowati, 2024).

Buah delima (*Punica granatum L.*) diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti polifenol, punicalagin, dan asam elagat yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Senyawa tersebut mampu menghambat pembentukan radikal bebas, menurunkan sitokin proinflamasi, serta memodulasi jalur inflamasi seperti NF- κ B. Selain itu, ekstrak buah delima

berperan melindungi fibroblas dari stres oksidatif, mencegah kerusakan DNA, serta meningkatkan aktivitas sintesis kolagen. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak delima dapat menghambat penurunan kolagen akibat paparan UVB dan bahkan meningkatkan kadar kolagen pada model hewan (Eghbali et al., 2021; Guo et al., 2021; Suryadewi Soejanto, n.d.).

Dengan potensi tersebut, ekstrak buah delima diharapkan dapat mempertahankan jumlah kolagen pada kulit yang mengalami paparan UVB. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh krim ekstrak buah delima (*Punica granatum* L.) terhadap jumlah kolagen pada tikus jantan galur Wistar yang dipapar UVB.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *rancangan post-test only control group design*. Subjek penelitian terdiri atas 25 ekor tikus jantan galur Wistar yang dibagi ke dalam lima kelompok secara *simple random sampling*, yaitu kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif yang hanya dipapar UVB, kelompok kontrol positif yang diberikan krim retinoid dan dipapar UVB, serta dua kelompok perlakuan yang diberikan krim ekstrak buah delima konsentrasi 10% dan 20% serta dipapar UVB. Besar sampel penelitian ditentukan menggunakan rumus Federer, sehingga diperoleh masing-masing 5 ekor tikus pada setiap kelompok (Atmaja, 2024). Subjek penelitian yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar berusia 2–3 bulan dengan berat badan 150–200 gram, dalam kondisi sehat dan tidak cacat. Tikus dengan kelainan anatomis, pernah digunakan pada penelitian lain, mengalami kematian, atau infeksi kulit selama penelitian berlangsung dikeluarkan dari penelitian.

Instrumen penelitian meliputi kandang hewan coba beserta tempat pakan dan minum, timbangan hewan, sarung tangan, masker, alat bedah sederhana, mikrotom, mikroskop cahaya, *object glass*, *deck glass*, rak pewarnaan, *rotary evaporator*, maserator, mortar, pencukur bulu tikus, serta lampu UVB PL-S9W/01/2P (Philips). Bahan penelitian terdiri atas buah delima, tikus jantan galur Wistar, aquadest, pakan standar, etanol 70%, alkohol 70%, larutan xylol, *hematoksilin eosin*, buffer formalin 10%, parafin, dan retinoid.

Ekstrak buah delima dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Sebanyak 2 kg daging buah delima dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C hingga kadar air kurang dari 10%, kemudian dihaluskan dan diayak menggunakan ayakan berukuran 20 mesh. Sebanyak 500 gram serbuk simplisia dimaserasi dengan etanol 70% sebanyak 3.750

mL selama 5 hari dengan pengadukan tiga kali sehari. Filtrat kemudian disaring dan ampas dimaserasi ulang selama 2 hari menggunakan 1.250 mL etanol 70%. Proses maserasi dilakukan sebanyak tiga kali, kemudian seluruh filtrat dikentalkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental (Ilmu et al., 2024).

Pembuatan sediaan krim ekstrak buah delima dilakukan dengan menggunakan basis *vanishing cream* yang terdiri atas asam stearat, trietanolamin, gliserin, boraks, dan aquadest. Asam stearat dilelehkan, kemudian ditambahkan boraks, trietanolamin, gliserin, dan aquadest secara bertahap hingga homogen. Untuk pembuatan krim ekstrak buah delima, sebanyak 0,6 gram ekstrak dicampurkan dengan tween secukupnya, kemudian ditambahkan 20 gram *vanishing cream* dan dihomogenkan hingga diperoleh sediaan krim (Atmaja, 2024; Sari et al., 2021).

Tikus menjalani masa adaptasi selama 7 hari, kemudian dibius menggunakan kombinasi ketamin (60 mg/kgBB) dan xylazine (20 mg/kgBB) secara intramuskular. Bulu pada area punggung tikus dicukur dengan ukuran 2 × 3 cm, kemudian dilakukan paparan UVB menggunakan lampu PL-S9W/01/2P (Philips) pada jarak 40 cm dengan dosis total 840 mJ/cm² selama 50 menit per sesi, sebanyak 3 kali per minggu selama 7 hari. Aplikasi krim ekstrak buah delima dan krim retinoid dilakukan secara topikal 20 menit sebelum dan 4 jam setelah paparan UVB sesuai dengan kelompok perlakuan (Saktiriyani, 2024).

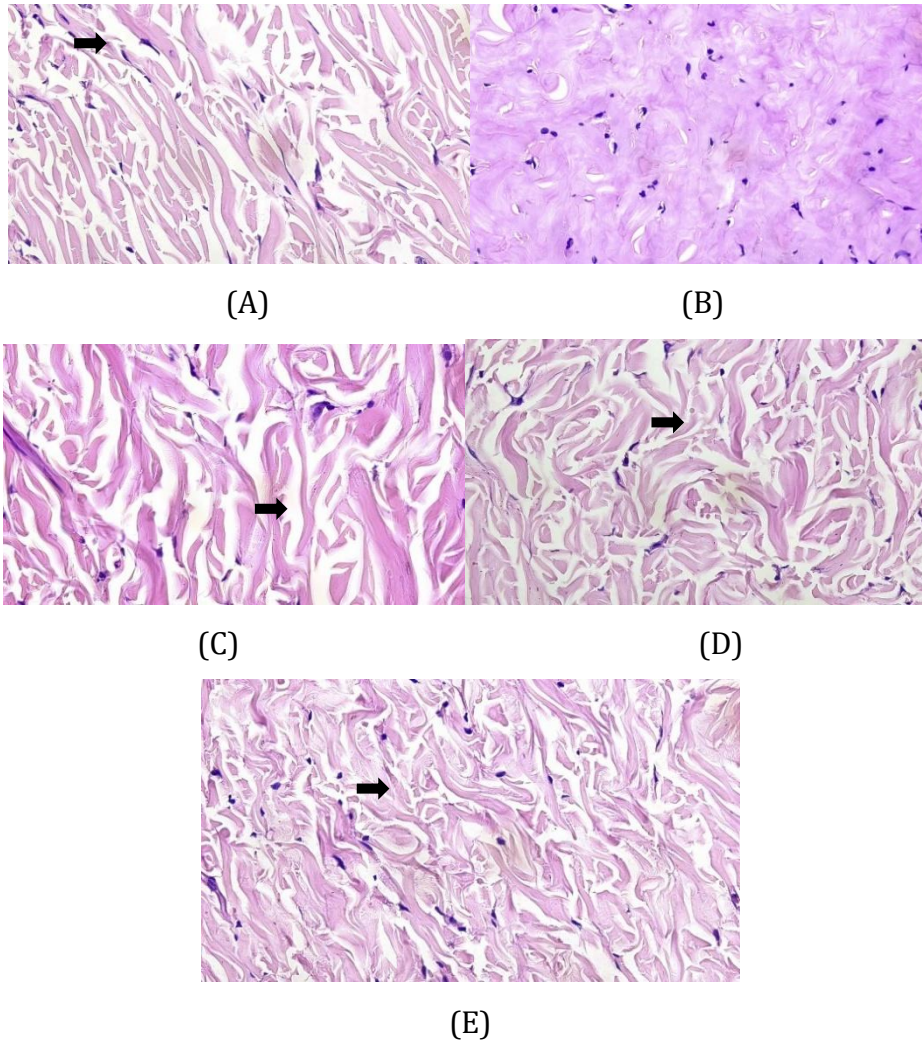
Pada hari ke-7, tikus diterminasi dan dilakukan pengambilan jaringan kulit punggung untuk pembuatan preparat histopatologi. Jaringan difiksasi menggunakan formalin buffer 10%, kemudian diproses dengan metode parafin dan diwarnai menggunakan *Hematoksilin-Eosin* (HE) (Hutama, 2016). Pengamatan jumlah kolagen dilakukan secara mikroskopis dengan pembesaran 400× pada lima lapang pandang (Sari, 2015).

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei-Juni 2025 di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada serta Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada dan telah memperoleh persetujuan dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Data jumlah kolagen dianalisis menggunakan *uji Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji post hoc *Mann-Whitney* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan jumlah kolagen kulit tikus jantan galur Wistar yang dipapar sinar UVB diperoleh sebagai berikut:

Gambar 4.1 Hasil Pemeriksaan Histopatologi



Gambar 4.1. Hasil Pemeriksaan Histopatologi

A : Kelompok Kontrol Normal;

B : Kelompok Kontrol Negatif;

C : Kelompok Kontrol Positif;

D : Kelompok Perlakuan 1;

E : Kelompok Perlakuan 2;

Panah Hitam : Kolagen;

Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* (HE);

Perbesaran 400x.

Pada kelompok kontrol normal (K1), kelompok kontrol positif (K3), kelompok perlakuan krim ekstrak buah delima 10% (K4), dan kelompok perlakuan krim ekstrak buah delima 20% (K5) tampak serabut kolagen yang ditunjukkan oleh panah hitam. Sebaliknya, pada kelompok kontrol negatif (K2) tidak tampak serabut kolagen atau terjadi degradasi kolagen.

Tabel 4.1 Hasil Analisis Jumlah Kolagen

Kadar IL-6	Kelompok					<i>p-value</i>
	K-1 (n=5)	K-2 (n=5)	K-3 (n=5)	K-4 (n=5)	K-5 (n=5)	
<i>Mean ± SD</i>	52,21 ± 6,40	0,00	57,35 ± 6,20	57,75 ± 7,27	61,30 ± 4,16	
<i>Shapiro Wilk test*</i>	0,016	-	0,018	0,225	0,855	
<i>Transform</i>	0,025	-	0,012	0,336	0,791	
<i>Levene test</i>						0,208
<i>Kruskal-Wallis</i>						0.007

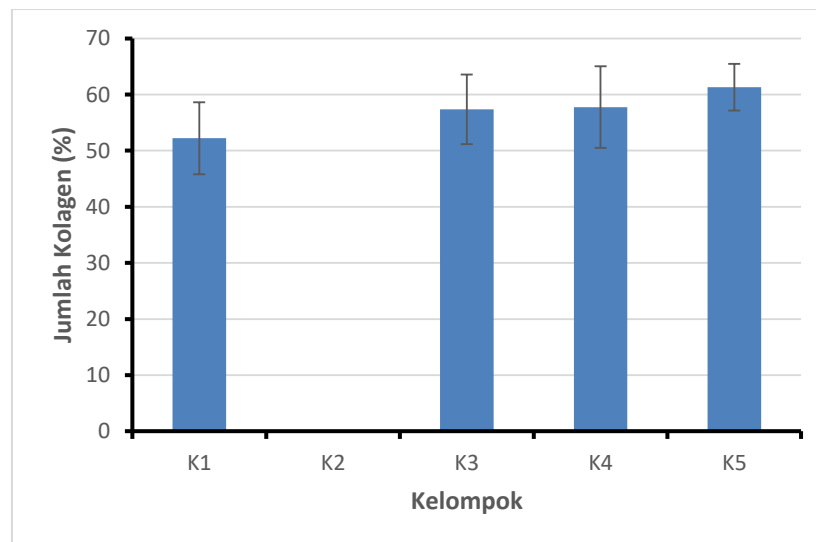
Rerata jumlah kolagen tertinggi ditemukan pada kelompok K5 yaitu $61,30 \pm 4,16$, diikuti kelompok K4 ($57,75 \pm 7,27$) dan K3 ($57,35 \pm 6,20$). Kelompok K1 memiliki rerata jumlah kolagen sebesar $52,21 \pm 6,40$, sedangkan pada kelompok K2 tidak ditemukan kolagen ($0,00 \pm 0,00$). Uji normalitas *Shapiro Wilk* menunjukkan bahwa data pada kelompok K4 dan K5 berdistribusi normal ($p > 0,05$), sedangkan kelompok K1 dan K3 tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$). Upaya transformasi data pada kelompok K1 dan K3 tidak menghasilkan distribusi normal, sehingga analisis perbedaan antar kelompok dilakukan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan jumlah kolagen yang bermakna antar kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0,007$ ($p < 0,05$). Hal ini menandakan bahwa pemberian perlakuan memberikan pengaruh yang berbeda terhadap jumlah kolagen kulit tikus jantan galur Wistar.

Tabel 4.2 Hasil Uji *Post-Hoc Mann-Whitney* Antar Kelompok

Kelompok		
k	p	
I	II	
K	K	0
1	2	,005*

		K	0
	3		,465
		K	0
	4		,175
		K	0
	5		,076
	K	K	0
2	3		,005*
		K	0
	4		,005*
		K	0
	5		,005*
	K	K	0
3	4		,465
		K	0
	5		,251
	K	K	0
4	5		,347

Analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney*. Hasil uji menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok K2 dengan K1, K3, K4, dan K5 ($p = 0,005$). Namun, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok K1 dengan K3, K4, dan K5, serta antar kelompok K3, K4, dan K5 ($p > 0,05$). Rerata jumlah kolagen antar kelompok secara visual disajikan pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2 Diagram Batang Perbandingan Rerata Jumlah Kolagen

PEMBAHASAN

Paparan sinar ultraviolet B (UVB) diketahui menyebabkan kerusakan kulit melalui peningkatan stres oksidatif dan respon inflamasi, yang berujung pada penurunan sintesis serta peningkatan degradasi kolagen dermis. Paparan UVB meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengaktifasi jalur protein kinase dan meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMPs), terutama MMP-1, sehingga mempercepat degradasi serabut kolagen. Selain itu, ROS juga merangsang produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) yang menekan jalur TGF- β dan menurunkan sintesis prokolagen. Mekanisme ini menjelaskan temuan penelitian ini, dimana kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan penurunan jumlah kolagen paling signifikan dibandingkan kelompok lainnya, sejalan dengan laporan sebelumnya mengenai efek destruktif UVB terhadap struktur dermis (Mayangsari et al., 2024).

Pemberian krim retinoid pada penelitian ini terbukti mampu meningkatkan jumlah kolagen dibandingkan kelompok yang hanya dipapar UVB. Retinoid bekerja melalui aktivasi *retinoic acid receptor* (RAR) dan *retinoid X receptor* (RXR) yang mengatur transkripsi gen, menekan ekspresi MMP, serta merangsang fibroblas dalam sintesis prokolagen tipe I. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa retinoid mampu meningkatkan deposisi kolagen dan memperbaiki struktur dermis akibat *fotoaging* (Lee et al., 2020; Ramchatesingh et al., 2022).

Selain retinoid, pemberian krim ekstrak buah delima juga menunjukkan efek protektif terhadap kolagen dermis. Buah delima mengandung senyawa bioaktif seperti punicalagin, punicalin, dan ellagic acid yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan

fotoprotektif. Senyawa tersebut berperan dalam menekan pembentukan ROS dan menghambat aktivasi jalur inflamasi NF- κ B dan MAPK, sehingga ekspresi MMP-1 dapat ditekan dan degradasi kolagen berkurang. Temuan ini sejalan dengan penelitian Aslam et al. (2006) yang melaporkan peningkatan proliferasi fibroblas serta perlindungan kolagen melalui penghambatan MMPs. Pada penelitian ini, kelompok perlakuan ekstrak buah delima 10% dan 20% (K4 dan K5) menunjukkan peningkatan jumlah kolagen yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif, dengan jumlah kolagen tertinggi pada kelompok K5, yang mengindikasikan adanya efek dose-dependent.

Jumlah kolagen pada kelompok perlakuan ekstrak buah delima 20% tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok retinoid, menunjukkan bahwa ekstrak buah delima berpotensi sebagai alternatif bahan alami dalam mempertahankan kolagen dermis akibat paparan UVB. Mekanisme kerja multi-target dari senyawa aktif delima, baik sebagai antioksidan maupun penghambat jalur inflamasi dan MMP, mendukung potensi tersebut. Namun demikian, perlu diperhatikan bahwa akumulasi kolagen yang berlebihan juga berpotensi menimbulkan efek patologis, seperti pembentukan jaringan parut hipertrofik dan keloid akibat ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler (Gauglitz et al., 2011).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pewarnaan yang digunakan masih terbatas pada *Hematoksin-Eosin* (HE), sehingga evaluasi kolagen belum seakurat pewarnaan khusus seperti *Sirius Red* atau *Masson's Trichrome*. Selain itu, penggunaan whole extract buah delima tidak memungkinkan identifikasi senyawa bioaktif dominan yang berperan, serta belum dilakukan analisis jumlah fibroblas maupun kadar MMP-1. Keterbatasan ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan untuk memperjelas mekanisme perlindungan kolagen secara lebih komprehensif.

D. KESIMPULAN

Pemberian krim ekstrak buah delima (*Punica granatum L.*) terbukti berpengaruh terhadap jumlah kolagen kulit pada tikus jantan galur Wistar yang dipapar sinar ultraviolet B (UVB). Paparan UVB menyebabkan penurunan jumlah kolagen secara signifikan, sedangkan pemberian krim retinoid maupun krim ekstrak buah delima mampu meningkatkan kembali jumlah kolagen. Krim ekstrak buah delima konsentrasi 20% menunjukkan efek protektif paling optimal terhadap kolagen dan memiliki efektivitas yang sebanding dengan krim retinoid dalam mempertahankan jumlah kolagen dermis.

SARAN

Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan metode pewarnaan khusus, seperti *Sirius Red* atau *Masson's Trichrome*, agar diperoleh gambaran yang lebih spesifik dan akurat mengenai kualitas serta kuantitas serabut kolagen dermis. Selain itu, pemisahan fraksi atau penggunaan senyawa murni dari ekstrak buah delima perlu dilakukan guna mengidentifikasi senyawa bioaktif yang paling dominan dalam memberikan efek protektif terhadap kolagen. Pengamatan jumlah fibroblas juga dianjurkan pada penelitian berikutnya untuk menilai secara langsung aktivitas sintesis kolagen. Lebih lanjut, pemeriksaan kadar enzim *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) serta sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-6, perlu ditambahkan untuk mengevaluasi derajat degradasi kolagen akibat paparan UVB serta efektivitas perlakuan yang diberikan.

E. DAFTAR PUSTAKA

- Aslam, M.N., Lansky, E.P., Varani, J., 2006. Pomegranate as a cosmeceutical source: Pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol* 103, 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.07.027>
- Atmaja, R.A., 2024. Pengaruh Krim Topikal Ekstrak Delima (*Punica Granatum*) Terhadap Kadar SOD Dan TNF- α Pada Tikus Wistar Model Luka Eksisi Tesis Untuk Memenuhi Persyaratan Mencapai Derajat Magister S2.
- Batam, U., Marianingrum, D., 2019. Hubungan Lamanya Paparan Sinar Matahari Dengan Kejadian Melasma Pada Wanita Pemulung Di Tempat Pembuangan Akhir Telaga Punggur Kota Batam.
- C T Pratama, G.M., Gusti B R M Hartawan, I.N., Gusti T Indriani, I.A., Yusrika, M.U., A Suryantari, S.A., S Satyarsa, A.B., S Sudarsa, P.S., Sanglah, R., korespondensi Jln B Sudirman, P.P., Puri Klod, D., Denpasar Barat, K., 2020. Potensi Ekstrak *Spirulina platensis* sebagai Tabir Surya terhadap Paparan Ultraviolet B Potency of *Spirulina platensis* Extract as Sunscreen on Ultraviolet B Exposure, *Journal of Medicine and Health Potensi Ekstrak Spirulina platensis*.
- Dewiastuti, M., Hasanah, I.F., 2016. Pengaruh Faktor-Faktor Risiko Penuaan Dini Di Kulit Pada Remaja Wanita Usia 18-21 Tahun, *Jurnal Profesi Medika* ISSN.
- Eghbali, S., Askari, S.F., Avan, R., Sahebkar, A., 2021. Therapeutic Effects of *Punica granatum* (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials. *J Nutr Metab.*

<https://doi.org/10.1155/2021/5297162>

- Fenowati, A., 2024. Pengaruh Krim Ekstrak Kulit Batang.
- Gauglitz, G.G., Korting, H.C., Pavicic, T., Ruzicka, T., Jeschke, M.G., 2011. Hypertrophic scarring and keloids: Pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular Medicine* 17, 113–125. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00153>
- Guo, H., Liu, C., Tang, Q., Li, D., Wan, Y., Li, J.H., Gao, X.H., Seeram, N.P., Ma, H., Chen, H.D., 2021. Pomegranate (*Punica granatum*) extract and its polyphenols reduce the formation of methylglyoxal-DNA adducts and protect human keratinocytes against methylglyoxal-induced oxidative stress. *J Funct Foods* 83. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104564>
- Huang, A.H., Chien, A.L., 2020. Photoaging: a Review of Current Literature. *Curr Dermatol Rep*. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00288-0>
- Hutama, S., 2016. Pengaruh Pemberian Mesenchymal Stem Cell Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Penyembuhan Luka Eksisi Studi Eksperimental In Vivo pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar.
- Ilmu, M., Citra, B., Hartati, D., Judul, H., 2024. Pengaruh Krim Ekstrak Buah Delima Tesis Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2).
- Lee, E.S., Ahn, Y., Bae, I.H., Min, D., Park, N.H., Jung, W., Kim, S.H., Hong, Y.D., Park, W.S., Lee, C.S., 2020. Synthetic retinoid seletinoid g improves skin barrier function through wound healing and collagen realignment in human skin equivalents. *Int J Mol Sci* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21093198>
- Mayangsari, E., Mustika, A., Nurdiana, N., Samad, N.A., 2024. Comparison of UVA vs UVB Photoaging Rat Models in Short-term Exposure.
- Qiang, M., Dai, Z., 2024. Biomarkers of UVB radiation-related senescent fibroblasts. *Sci Rep* 14. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-51058-4>
- Ramchatesingh, B., Martínez Villarreal, A., Arcuri, D., Lagacé, F., Setah, S.A., Touma, F., Al-Badarin, F., Litvinov, I. V., 2022. The Use of Retinoids for the Prevention and Treatment of Skin Cancers: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms232012622>
- Saktiriyani, R., 2024. Pengaruh Pemberian Krim Ekstrak Kacang Kedelai (Glycine Max) Terhadap Kadar Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) Dan Interleukin-1 (IL-1).
- Sari, A., 2015. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Buah Naga Merah.
- Sari, N., Samsul, E., Narsa, A.C., 2021. Pengaruh Trietanolamin pada Basis Krim Minyak dalam Air yang Berbahan Dasar Asam Stearat dan Setil Alkohol. *Proceeding of Mulawarman*

Pharmaceuticals Conferences 14, 70–75. <https://doi.org/10.25026/mpc.v14i1.573>

Suryadewi Soejanto, A., n.d. Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Kekhususan Anti Aging Program Pascasarjana Universitas Udayana Denpasar Pemberian Krim Ekstrak Metanolik Buah Delima Merah (*Punica granatum*) Menghambat Penurunan Jumlah Kolagen Dermis Kulit Mencit (*Mus gusculus*) Yang Dipapar Sinar Ultraviolet B, Indonesian Journal of Anti Aging Medicine.