

Review Artikel

Suplementasi Lutein Dari Tanaman Sebagai *Anti Aging*

Ni Kade Ayu Suci Novira Anggriani^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
sucinovira100@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Penuaan kulit merupakan masalah dermatologi yang ditandai dengan hilangnya kemampuan jaringan secara perlahan untuk memperbaiki dan mempertahankan struktur serta fungsi fisiologi kulit secara normal. Penuaan kulit dipengaruhi oleh faktor intrinsik seperti bertambahnya usia, genetik, metabolisme sel, dan hormonal. Sedangkan faktor ekstrinsik akibat paparan sinar ultraviolet (*photoaging*), inframerah, dan karsinogen. Didukung konsep *back to nature* dan pemanfaatan kekayaan alam mendorong masyarakat menggunakan obat-obatan yang berasal dari alam. Penulisan artikel ini bertujuan untuk merangkum aktivitas farmakologi senyawa lutein untuk dikembangkan menjadi suplemen herbal pengganti obat kimia dalam upaya mengatasi dan/atau mencegah penuaan kulit. Metode yang digunakan adalah *literatur review* jurnal nasional dan internasional 5 tahun terakhir yang terakreditasi. Hasil penelusuran artikel penelitian menunjukkan potensi beberapa tanaman mengandung lutein, mekanisme kerja lutein sebagai *anti aging*, dan hasil uji *invivo*, *invitro*, serta uji klinis yang didapat melalui *database* PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan Embase. Hasil yang diperoleh bahwa ekstrak dari beberapa bahan alam yang mengandung lutein memiliki aktivitas dalam memperbaiki penuaan kulit. Lutein memberikan fotoproteksi terhadap pigmentasi UVA dan mengurangi stres oksidatif yang ditunjukkan dengan ekspresi penanda molekular seperti adhesi antar sel 1, heme oksigenase-1, interleukin, dan matriks metaloproteinase. Sifat hidrofobik lutein dapat mencegah oksidasi lipid dan aktivitas antioksidannya bertanggung jawab dalam menghambat *Reactive Oxygen Species* (ROS). Selain itu, ikatan rangkap terkonjugasi pada lutein mampu mencegah induksi MMP 1 dan NF- κ B akibat radiasi UVA/UVB yang menembus kulit.

Kata Kunci– Antioksidan, *Anti aging*, Lutein, Nutrasetikal, Suplemen kulit

1. PENDAHULUAN

Dewasa ini, permasalahan dermatologi kian menjadi perhatian di masyarakat, salah satunya penuaan kulit (*skin aging*). Penuaan kulit merupakan kondisi menurunnya fungsi dan kapasitas kulit secara progresif [1]. Indonesia merupakan negara tropis dengan paparan sinar ultraviolet (UV) yang cukup tinggi sehingga permasalahan penuaan kulit berkembang cukup pesat setiap tahunnya. Prevalensi kasus penuaan kulit di Indonesia terjadi sebanyak 57% penduduk usia 25 tahun yang menyadari tanda penuaan. Palsunya, tanda penuaan kulit seharusnya mulai muncul ketika memasuki usia dewasa sekitar 30 tahun keatas [2]. Penyebab penuaan kulit dipengaruhi oleh 2 faktor yaitu faktor intrinsik yang terjadi karena bertambahnya usia, genetik, metabolisme sel, dan hormonal. Faktor intrinsik mempengaruhi lapisan epidermis terutama perubahan morfologi dan lapisan dermis yang mengalami perubahan biokimiawi. Faktor intrinsik akan memunculkan tanda kerutan halus (*fine wrinkle*), kulit menjadi lebih tipis,

rapuh, wajah pucat, serta pipi terlihat cekung karena menipisnya jaringan lemak subkutan. Kejadian ini juga dipengaruhi oleh ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS), efektivitas sistem penangkal radikal bebas, dan pertahanan tubuh [3]. Sedangkan faktor ekstrinsik disebabkan karena paparan sinar ultraviolet (*photoaging*), inframerah, dan karsinogen lingkungan [4]. Penuaan kulit menjadi masalah besar karena berhubungan dengan faktor kompleks seperti kerusakan DNA sel dan perubahan fungsi mitokondria. Hal ini terbukti dari data Organisasi Kesehatan Dunia yang mencatat 60.000 orang meninggal dalam 3 dekade terakhir akibat proses penuaan kulit, terutama akibat paparan sinar UV [5]. Kejadian ini mendasari banyaknya pengembangan suplemen berbasis nutrasetikal dengan pemanfaatan tanaman yang memiliki segudang manfaat dalam menurunkan kasus penuaan kulit di Indonesia.

Lutein merupakan salah satu nutrasetikal pada tanaman dengan kandungan antioksidan yang dikenal sebagai pigmen karotenoid larut lemak terdiri dari 40 karbon dengan ikatan rangkap terkonjugasi. Adanya ikatan rangkap dalam strukturnya menyebabkan senyawa ini bermanfaat dalam meningkatkan pertahanan tubuh terhadap radikal bebas [6]. Lutein banyak ditemukan pada sayuran yang berwarna hijau tua dan makanan berwarna kuning oranye seperti kuning telur dan jagung. Lutein diperkaya mampu mengurangi ROS akibat paparan ultraviolet (UV) pada kulit sehingga mencegah foto oksidatif. Paparan UV meningkatkan produksi ROS dan dihambat oleh kandungan antioksidan lutein dengan membatasi penyerapan oksidan seperti yang terjadi selama peroksidasi lipid dan menggagalkan stres oksidatif [7]. Hal ini terjadi karena kemampuan lutein menurunkan kandungan MDA, meningkatkan penyerapan radikal oksigen, glutathione (GSH), kadar vitamin C, aktivitas total superoksida dismutase (SOD) dan GSH peroksidase (GPx) yang bermanfaat dalam menjaga kesehatan kulit dari penuaan [8].

Pengembangan pengobatan penuaan kulit dari bahan kimia banyak beredar di pasaran. Produk-produk ini terbukti menimbulkan efek samping seperti gatal-gatal, kemerahan, dan iritasi kulit [9]. Efek samping yang ditimbulkan menjadi alasan mulai dikembangkan produk herbal. Potensi yang besar untuk memanfaatkan tanaman yang mengandung lutein menjadi daya tarik konsumen untuk menggunakan produk ataupun suplemen herbal dalam mengatasi penuaan kulit [10]. Seiring dengan kenyataan di atas, mulai banyak bermunculan penelitian terhadap efektivitas lutein dalam mencegah penuaan kulit. Oleh karena itu, penulis bertujuan untuk mengkaji mekanisme lutein sebagai *anti aging*, efek farmakologi lutein dalam mencegah dampak radiasi sinar UV melalui studi *invivo*, *invitro*, dan uji klinis, serta potensi pengembangan lutein sebagai suplemen kesehatan kulit.

2. METODE

Artikel ini disusun dengan metode *literature review* pendekatan deskriptif kualitatif menggunakan data primer dari sumber referensi atau literatur yang terakreditasi. Data dikumpulkan melalui *database* Google Scholar, Science Direct, Embase, dan PubMed. Jurnal yang dikaji bersumber dari jurnal nasional maupun internasional selama 5 tahun terakhir antara tahun 2018 sampai 2023. Jurnal dipilih berdasarkan kriteria inklusi yaitu jurnal yang memuat

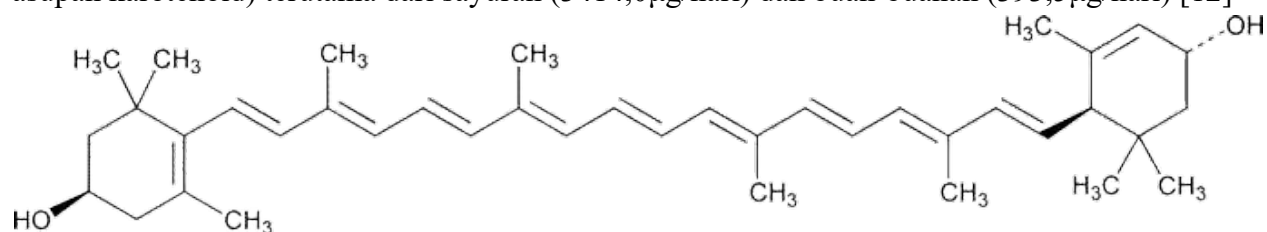
senyawa lutein pada tanaman dan/atau aktivitas lutein dalam mencegah atau mengatasi penuaan kulit. Sedangkan kriteria eksklusi memuat jurnal yang tidak mengandung senyawa lutein dan/atau aktivitas lutein pada tanaman dalam mencegah atau mengatasi penuaan kulit. Sebanyak 23 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis lebih lanjut secara utuh dan disajikan dalam bentuk *review* artikel ilmiah.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bagian hasil dan pembahasan *review artikel* ini, penulis merangkum pembahasan menjadi beberapa subbab. Pertama, disajikan pembahasan mengenai aktivitas lutein dalam mencegah atau mengobati penuaan kulit, selanjutnya dilakukan kajian terhadap sumber-sumber tanaman mengandung lutein yang memuat pemilihan pelarut ekstraksi dan identifikasi lutein baik secara kualitatif atau kuantitatif. Setelah didapatkan sumber-sumber tanaman yang berpotensi mengandung senyawa karotenoid lutein maka dilakukan pengkajian secara *in vivo*, *in vitro*, dan uji klinis melalui artikel nasional maupun internasional. Langkah terakhir adalah pengembangan lutein berbasis nutrasetikal sebagai *anti aging*.

Mekanisme Aktivitas Lutein Sebagai *Anti Aging*

Lutein termasuk ke dalam famili karotenoid yang berjumlah 700 senyawa di alam. Karotenoid diklasifikasikan berdasarkan keberadaan atom oksigen; karoten tanpa oksigen, dan xantofil dengan oksigen dalam strukturnya. Xantofil dicirikan dengan karbonil, karboksil, hidroksil, dan kelompok epoksi yang mana pasangan atom hidrogen diganti dengan atom oksigen. Salah satu xantofil dari 800 senyawa yang terkonfirmasi adalah lutein [11]. Rumus molekul senyawa lutein ialah $C_{40}H_{56}O_2$ dengan struktur seperti pada gambar 1. Struktur lutein menunjukkan adanya 40 atom karbon dan 6 ikatan rangkap karbon-karbon berikatan dengan gugus metil. Lutein berbeda jika dibandingkan dengan beberapa karotenoid lainnya karena terdapat dua gugus hidroksil pada kedua ujung molekul yang bertanggung jawab dalam peningkatan reaktivitas kimia dengan oksigen singlet. Menurut Survei Asupan Makanan Nasional Spanyol (2009-2010), rata-rata asupan karotenoid adalah 4290,8 $\mu\text{g}/\text{hari}$ (67,1% total asupan karotenoid) terutama dari sayuran (3414,0 $\mu\text{g}/\text{hari}$) dan buah-buahan (393,5 $\mu\text{g}/\text{hari}$) [12]



Gambar 1. Struktur Lutein
(Murti *et al*, 2021)

Lutein termasuk flavonoid yang ditemukan pada bunga, herba, sayuran, dan buah buahan. Lutein pada tanaman berperan sebagai pelindung tanaman dari sinar UV dengan menyerap radiasi UVA dan UVB. Dengan demikian, lutein juga dapat mengurangi efek fotobiologis pada kulit. Radiasi sinar ultraviolet berdampak buruk baik langsung maupun jangka panjang, termasuk

kerutan pada kulit (*photoaging*). Kerutan yang muncul diakibatkan karena peningkatan ROS yang dihasilkan dari transfer energi elektromagnetik radiasi UV ke molekul oksigen. Secara struktural, efek antioksidatif yang tinggi dari lutein dikarenakan adanya ikatan rangkap karbon-karbon yang menyumbangkan hidrogen/elektron sehingga dapat menstabilkan radikal dan gugus okso mengikat ion logam transisi seperti besi dan tembaga untuk mencegah kerusakan oksidatif melalui reaksi Fenton [13]. Lutein menunjukkan aktivitas sebagai *anti-photoaging* melalui mekanisme penghambatan protein MMP-1 dengan energi ikat -12,28 kkal/ mol menggunakan sistem *docking molecular*. Lutein berinteraksi dengan protein MMP-1 melalui ikatan hidrogen 228 residu. Interaksi ini mirip dengan ikatan hidrogen yang dibentuk oleh ligan asli RS2 dan protein MMP-1. Iradiasi UV menginduksi ekspresi MMP-1 melalui reaksi inflamasi fosforilasi dari NF- κ B. Lutein secara signifikan menekan ekspresi MMP-1 dan NF- κ B [14]. Efek fotoproteksi tersebut terjadi karena lutein menghambat peningkatan regulasi ekspresi gen yang diinduksi UVA/B dan UVA1 termasuk hemeoksigenase 1 (HO1) yang merupakan indikator stres oksidatif dan molekul adhesi antar sel 1 (ICAM 1) yang berperan dalam peradangan kulit [15].

Ekstraksi dan Analisis Kandungan Lutein Pada Tanaman

Pemanfaatan tanaman banyak dikembangkan karena mengandung senyawa lutein yang berpotensi besar mencegah penuaan kulit. Langkah awal yang dilakukan adalah memilih sumber-sumber bahan alam yang berpotensi mengandung lutein berdasarkan hasil studi literatur. Setelah didapatkan tanaman yang berpotensi mengandung lutein, selanjutnya dilakukan ekstraksi dengan memilih pelarut yang paling tepat untuk menarik senyawa lutein dan dilakukan analisis secara kualitatif atau kuantitatif untuk tahap identifikasi.

Berdasarkan penelitian Susanti and Hanif, 2018 menunjukkan bahwa ekstraksi senyawa lutein pada buah kenikir menggunakan pelarut n-heksana yang bersifat non polar [16]. Penggunaan n-heksana bertujuan untuk memudahkan zat aktif lutein tertarik bersama pelarut (*like dissolved like*). Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi selama 24 jam. Setelah maserasi, analisis kualitatif lutein menggunakan KLT dan didapatkan nilai Rf sampel 0,40 cm tanpa adanya *tailing* dengan tinggi puncak sampel sejajar terhadap standar pembanding. Hal ini mengindikasikan adanya kandungan lutein dalam kelopak bunga kenikir. Penelitian Manzoor *et al*, 2022 menunjukkan ekstraksi lutein dilakukan pada kelopak bunga marigold dengan metode UEA. Metode UEA dilakukan dengan kativasi akustik untuk memproduksi gelembung kativasi menghasilkan gaya gesek yang tinggi [17]. Kondisi ini akan membantu merusak dinding sel sehingga pelarut dapat masuk ke dalam bahan dan meningkatkan kontak antara pelarut dengan senyawa yang akan diekstraksi [18]. Hasil dengan metode ini menunjukkan jumlah lutein tertinggi 21,23 mg/g dengan intensitas 70 W/m² selama 12,5 menit dan rasio padat terhadap pelarut 15,75%. Sedangkan untuk identifikasi lutein pada kelopak bunga marigold menunjukkan nilai Rf 0,29 cm dan terdeteksi pada panjang gelombang 450 nm dengan faktor retensi 0,30 yang sesuai dengan pembanding. Penelitian Nemzer *et al*, 2021 membandingkan sampel tanaman terhadap kandungan lutein tertinggi [19]. Bayam dan kangkung diekstraksi menggunakan 10 mL butanol jenuh air selama 2 jam dengan metode AACCI 14-50.01. Total karotenoid lutein diukur dengan spektrofotometer UV dan kandungan lutein murni didapatkan sekitar 90%. Perbedaan

signifikan pada kedua sampel ($p < 0,05$) menunjukkan kandungan lutein bayam $0,346 \pm 0,042$ mg/g lebih rendah dibandingkan dengan daun kangkung $0,454 \pm 0,045$ mg/g. Penelitian Jiao *et al*, 2018 menganalisis kandungan kimia lutein pada tepung gluten jagung (CGM) secara kuantitatif HPLC sekaligus membuktikan keefektifan metode yang dikembangkan. Hasil menunjukkan total lutein banyak ditemukan dengan metode pretreatment freeze-thaw (FT) dibandingkan metode lainnya dengan perbandingan 2,23-16,39 $\mu\text{g/g}$ dan 1,17 $\mu\text{g/g}$ [20]. Penelitian selanjutnya Al Ali *et al*, 2020 membandingkan pelarut terbaik antara air, heksana, etanol, aseton 85%, dan isopropanol sebagai pelarut ekstraksi kulit lemon (*Citrus limonum*), wortel (*Daucus carota*), dan daun lobak (*Beta vulgaris*) [21]. Setelah dilakukan analisis kuantitatif lebih lanjut untuk mengetahui konsentrasi terbesar kandungan lutein yang didapatkan dari ketiga sampel menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 447 nm. Hasil menunjukkan pelarut isopropanol mampu menarik lebih banyak lutein pada kulit lemon (*Citrus limonum*) sebesar 0,64 mg/g, wortel (*Daucus carota*) sebanyak 1,1 mg/g, dan daun lobak (*Beta vulgaris*) sebesar 57 mg/g. Berdasarkan hasil penelitian di atas, pemanfaatan pelarut n-heksan, isopropanol, butanol jenuh air, etanol, dan minyak bunga matahari dapat dimanfaatkan dalam mengekstrak senyawa lutein pada beberapa sampel tanaman.

Studi Aktivitas Lutein Sebagai *Anti Aging*

Penuaan kulit secara umum disebabkan oleh radikal bebas yang merupakan molekul dengan elektron tidak berpasangan dan terjadi karena paparan radiasi sinar matahari (UVA/UVB). Lemahnya sistem pertahanan tubuh dari radikal bebas berhubungan dengan penurunan produksi sebum sebagai hidrasi kulit untuk memberikan perlindungan terhadap radikal bebas sehingga kulit menjadi kering (xerosis). Penurunan hidrasi kulit berkaitan dengan penurunan pembentukan NMF dan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat paparan sinar UVA/UVB [22]. Efek UVA didasarkan atas peningkatan transkripsi matriks metalloproteinase (MMPS) terutama enzim kolagenolitik MMP-1 pada fibroblas dermal. Hilangnya degradasi penghambat spesifik jaringan esensial (TIMP1) dari MMP dan MMP-1 dapat menyebabkan kerutan. Kejadian serupa pada paparan sinar UVB dapat meningkatkan NF- κ B dan AP-1 yang berkontribusi terhadap kerutan dan peradangan sehingga mempercepat penuaan kulit [23]. Dalam menangkal serangan radikal bebas (serangan oksidatif), tubuh memerlukan sistem pertahanan yang dapat menetralkan radikal dan meregenerasi tanpa merusak kulit. Sistem pertahanan tubuh dari radikal bebas didapatkan melalui kandungan antioksidan salah satunya karotenoid. Karotenoid memiliki efek antioksidan kuat yang didukung dengan penelitian uji vivo, in vitro, dan uji klinis [24].

Pada uji in vivo melalui penelitian Quiles *et al*, 2022 menunjukkan bahwa ekstrak tanaman mengandung karotenoid dapat mencegah penuaan sel dengan aktivitas penghambatan stres oksidatif akibat ROS. Pengujian fibroblast kulit manusia dilakukan dengan uji MTT pada medium yang dirancang mengalami penuaan sel. Sel-sel NHDF dikultur semalaman dengan kepadatan 10.000 sel/sumur dalam piring sumur di media pertumbuhan. Dua puluh empat jam kemudian, media dikondisikan mengandung 500 μM hidrogen peroksida (H_2O_2) dan ditambahkan ke sel selama 3 jam. Setelah masa inkubasi, media diganti dengan media terkondisi

yang diambil dari kultur ekstrak tanaman selama 24 jam, serta diperlakukan sama untuk NHDF yang tidak diobati (tanpa H₂O₂ dan tanpa ekstrak tanaman). Produksi ROS kemudian diukur menggunakan Kit ROS Fluorometri Intraseluler yang ditambahkan ke sumur dan diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C. Setelah inkubasi, fluoresensi diukur pada $\lambda_{ex} = 540 \text{ nm}$ / $\lambda_{em} = 570 \text{ nm}$. Nilai fluoresensi sel uji lebih rendah dibandingkan sel kontrol menunjukkan penurunan laju pembentukan ROS. Hasil didapatkan bahwa ekstrak tanaman mengandung antioksidan mampu mencegah hilangnya potensi proliferasi dan pembentukan ROS intraseluler pada fibroblas dermal kulit yang mengalami penuaan dini akibat serangan stres oksidatif, serta secara signifikan mengurangi tingkat AGEs pada fibroblas yang terkena radiasi UV[25]. Penelitian lainnya Zhao *et al*, 2023 melakukan percobaan dengan membuat model MSC H₂O₂ untuk membuat model MSC yang mengalami penuaan. Konsentrasi H₂O₂ yang diberikan berbeda dalam rentang (0-100 mol) untuk mengobati (Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells) UC-MSC dan didapatkan 30 mol MSC menginduksi UC-MSC. Sel induk mesenkim (MSC) memiliki potensi progenerasi dan antipenuaan sehingga didapatkan hasil bahwa lutein mampu memberikan efek antipenuaan pada kulit [26]. Penelitian lainnya Mehkri *et al*, 2019 menguji efek produk mengandung lutein pada sel fibroblas dermal manusia normal dewasa dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perlakuan pada kelompok uji dilakukan dengan memberi sampel lutein selama 8 minggu pada tiga konsentrasi berbeda (10, 5, dan 1 µg/ml) dalam kondisi kultur sel standar dan oksidatif (10 µM H₂O₂). Hasil didapatkan bahwa pada kultur stress oksidatif terbukti mengalami penurunan kapasitas proliferasi dan meningkatkan laju pemendekan telomer dalam fibroblas primer manusia sehingga akan mencegah munculnya tanda-tanda penuaan pada kulit. Sedangkan pada kelompok kontrol tidak menunjukkan adanya perubahan. Oleh karena itu, peneliti mengobati kultur stress oksidatif tersebut dengan sampel lutein dan didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan lutein bermanfaat untuk stres oksidatif dalam mencegah pemendekan telomer manusia [27].

Berdasarkan uji in vitro melalui kajian penelitian Heo *et al*, 2021 yang mengevaluasi efek lutein pada tikus albino Swiss jantan berumur 12 minggu yang dicukur area kulit dorsal (2 x 2 cm) sebanyak 48 tikus. Perlakuan dilakukan dengan membentuk 8 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol (tanpa pengobatan dan pencukuran), kelompok 1 (dicukur tanpa pengobatan), kelompok 2 (kontrol patologis), kelompok 3 (standar asam hialuronat), dan kelompok 4-7 diberikan dosis lutein berbeda-beda. Kelompok uji setiap hari diberi penyinaran UV selama 15 menit dalam kurun waktu 6 minggu. Hasil analisis data ANOVA satu arah menunjukkan signifikan statistik ($P < 0,05$) pada kelompok diobati dengan formulasi lutein jauh lebih baik dibandingkan kelompok plasebo. Hasil tersebut menandakan bahwa suplementasi lutein mampu memberi perlindungan bagi kulit yang mengalami dehidrasi akibat paparan sinar UV, dibuktikan dengan pengukuran kadar air di stratum korneum menggunakan cutometer dan corneometer [28]. Penelitian Fiedorowicz and Dobrzynska, 2023 juga mendukung beberapa kajian sebelumnya bahwa secara in vitro suplementasi lutein mampu mencegah terjadinya penuaan kulit. Penelitian dilakukan dengan menggunakan Tikus Albino Swiss dengan perlakuan awal diberi berbagai dosis lutein dan diiradiasi dengan berkas elektron setelah 15 hari. Penelitian mendapatkan efek

lutein bersifat radioprotektan pada dosis 250 mg/kg berat badan. Pada dosis tersebut efek lutein sebagai antioksidan terbukti karena mencegah peningkatan ROS dan memberikan perlindungan terjadinya mutasi yang disebabkan oleh sinar UV. Selain uji in vivo dan in vitro, pada tabel 1 juga dipaparkan beberapa hasil pengujian secara klinis terhadap manfaat lutein dalam mengatasi penuaan kulit [29].

Tabel 1. Uji Klinis Senyawa Lutein

Sampel (L/P)	Usia (tahun)	Waktu (minggu)	Intervensi (per oral)	Hasil	Ref
0/10	20-40	8	Lu 2,2 mg, β -karoten 1 mg, α -karoten 50 μ g, Li 400 μ g, Ze 700 μ g	Peningkatan 50% jumlah karotenoid kelompok uji kapasitas antioksidan total kelompok (Lutex ®Skin) meningkat 48% dan menunjukkan produksi radikal bebas yang jauh lebih rendah	[24]
0/12	20-40	12	Lu 10 mg, Ze 2 mg	Peningkatan elastisitas kulit, peningkatan pertahanan terhadap radiasi UVA/UVB	[24]
577/408	69,7 \pm 13,6	12	Pengukuran kadar SC	Indeks SC diberi suplemen jauh lebih tinggi daripada yang tidak diberi suplemen (415 : 325, p<0,001). Nilai SC berpengaruh terhadap kemampuan suplemen ini melindungi kulit dari efek oksidasi akibat sinar matahari.	[30]
0/50	18-45	12	Lu 10 mg, Ze 2 mg	Kecerahan kulit secara keseluruhan meningkat secara signifikan pada kelompok L/Zi dibandingkan dengan kelompok plasebo (P<0,0237)	[31]
0/30	25-50	12	Lu 20 mg	Kelompok uji dengan kemampuan fotoprotektif bernilai 22,2% (95% CI : 11,1,33,2) lebih tinggi daripada kelompok plasebo	[15]
41/0	39	76	PL 105 mg, Vit C 27 mg, EBA	Peningkatan 8,3 unit hidrasi kulit wajah (korneometri; P = 0,014), penurunan pH kulit wajah sebesar 0,2 (P <0,001),	[33]

			13,75 mg, Seng 2 mg, ET 14,38 mg	peningkatan kepadatan USG dermal wajah sebesar 38,4 unit ($P<0,001$), serta tidak ada perbedaan statistik selama 7 bulan berkaitan dengan sebumetri	
0/50	35-55	12	ET 15 mg	Penurunan rata-rata 7,2% dan 8,9% ($P<0,05$) pada TEWL kulit setelah 4 minggu dan 12 minggu	[34]
0/20	40-56	12	kapsul KK 550 μ g	Mampu mencegah kerusakan akibat sinar UVR, memperbaiki fitur hidrasi kulit, elastisitas, dan meningkatkan lipid permukaan kulit.	[35]

Keterangan : L (Laki-laki); P (Perempuan); Lu (Lutein); Li (Likopen); Ze (Zeaxanthin); EBA (Ekstrak Biji Anggur); ET (Ekstrak Tomat); PL (Protein Laut); KK (Kangkung Keriting)

Penelitian Elpelt *et al*, 2019 mengkaji efek suplemen oral (Lutex Skin®) mengandung lutein 2,2 mg, β -karoten 1 mg, α -karoten 50 μ g, likopen 400 μ g, zeaxanthin 700 μ g pada 10 sukarelawan. Setelah 8 minggu pemberian terjadi peningkatan 50% jumlah karotenoid dalam tubuh sukarelawan dibanding kelompok kontrol. Selain itu, kapasitas antioksidan total kelompok (Lutex Skin®) meningkat 48% dan menunjukkan produksi radikal bebas yang jauh lebih rendah setelah 10 menit penyinaran. Hasil yang didapatkan membuktikan efek antioksidan untuk mencegah stres oksidatif. Penelitian lainnya yang mengkaji suplemen makanan Lutemax® mengandung 10 mg lutein dan 2 mg zeaxanthin pada 12 sukarelawan menunjukkan perbaikan kondisi kulit dalam studi acak terkontrol plasebo double-blind selama 12 minggu dengan peningkatan elastisitas kulit, peningkatan pertahanan terhadap radiasi UVA/UVB . Penelitian ini mendukung kajian bahwa efek fotoprotektif karotenoid sangat tinggi terutama pada kandungan lutein dalam menangkal paparan sinar UV [24].

Penelitian Obana *et al*, 2019 mengkaji 985 responden yang terdiri dari 577 laki-laki dan 408 perempuan usia rata-rata $69,7\pm 13,6$ untuk mengukur kadar karotenoid kulit (SC) dengan spektroskopi refleksi metode autofluoresensi, didapatkan indeks SC rata-rata $343,1\pm 142,1$. Indeks SC perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Perokok dan responden yang memiliki kelebihan berat badan ($BMI\geq 25$) memiliki indeks SC lebih rendah. Hasil pengukuran juga menunjukkan bahwa indeks SC pada subjek yang diberi suplemen jauh lebih tinggi daripada yang tidak diberi suplemen ($415 : 325, p<0,001$). Nilai SC berpengaruh terhadap kemampuan suplemen ini melindungi kulit dari efek oksidasi akibat sinar matahari. UV telah diselidiki sebagai generator utama oksidan dengan panjang gelombang cahaya tampak berwarna biru ditemukan menghasilkan radikal bebas di jaringan. Suplemen mengandung lutein terbukti mengurangi peroksidasi lipid (radikal bebas menyerang lipid yang memiliki ikatan rangkap karbon-karbon terutama asam lemak tak jenuh) dan meningkatkan kelembaban jaringan kulit [30].

Penelitian Juturu *et al*, 2016 melakukan pengamatan efek suplemen pada 50 responden selama 12 minggu. Dari 50 responden hanya 46 responden yang berhasil menyelesaikan penelitian, dalam rentang usia 18-45 tahun dengan kulit kering. Pemberian suplemen oral mengandung 10 mg lutein (L) dan 2 mg zeaxanthin isomer. Kecerahan kulit secara keseluruhan meningkat secara signifikan pada kelompok L/Zi dibandingkan dengan kelompok plasebo ($P < 0,0237$) dan nilai luminance meningkat secara signifikan. Data ini menunjukkan isomer lutein (L) dan zeaxanthin (Zi) dapat menghambat peroksidasi lipid dan memadamkan oksigen singlet. Antioksidan lutein dalam tubuh dan kulit melindungi dari sinar ultraviolet (UV) dengan peningkatan MED melalui mekanisme antioksidan atau anti-inflamasi yang disebabkan oleh proses fotooksidatif melanin. Dengan demikian, L/Zi adalah karotenoid yang mampu meredam oksigen singlet dengan kandungan energi tinggi dan termasuk jenis *Reactive Oxygen Species* (ROS) [31].

Penelitian Žmitek *et al*, 2020 menunjukkan efek suplemen lutein 20 mg setiap hari selama 12 minggu dalam bentuk suplemen cair pada dosis eritema minimal (MED) dengan 30 subjek wanita diantaranya 14 kelompok uji dan 14 kelompok plasebo serta tidak ada perbedaan signifikan usia pada kedua kelompok ($p = 0,44$). Hasil menunjukkan suplementasi setelah 12 minggu bernilai 22,2% (95% CI : 11.1,33.2) menandakan fotoprotektif kulit kelompok uji lebih tinggi daripada kelompok plasebo. Efek fotoprotektif terjadi karena MED menentukan jumlah iradiasi UVB yang diperlukan untuk menginduksi eritema kulit secara signifikan meningkat sehingga resistensi individu yang besar terhadap produksi eritema akibat paparan UV [14]. Penelitian Ranard *et al*, 2017 juga mendukung kuat untuk dosis lutein yang aman hingga 20 mg/hari sejalan dengan penelitian Žmitek *et al*, 2020 [32].

Penelitian Costa *et al*, 2015 menilai efek dan keamanan suplemen oral tablet yang mengandung ekstrak tomat dalam perbaikan penuaan kulit pria. Setiap responden mendapat dua tablet suplemen mengandung protein laut (105 mg), vitamin C (27 mg), ekstrak biji anggur (13,75 mg), seng (2 mg), ekstrak tomat (14,38 mg) selama 180 hari. Tercatat empat puluh satu responden (87%) pria rata-rata berusia 39 tahun berhasil menyelesaikan penelitian dan ditemukan parameter eritema, hidrasi, kecerahan, dan penampilan keseluruhan ($P < 0,05$). Peningkatan mulai terlihat dalam mencegah penuaan setelah memasuki hari ke-60. Terdapat peningkatan 8,3 unit hidrasi kulit wajah (korneometri; $P = 0,014$), penurunan pH kulit wajah sebesar 0,2 ($P < 0,001$), peningkatan kepadatan USG dermal wajah sebesar 38,4 unit ($P < 0,001$), serta tidak ada perbedaan statistik selama 7 bulan berkaitan dengan sebumetri (wajah : 2.9 mg/cm² [$P = 0.861$]; lengan : 0.1 mg/cm² [$P = 0.398$] menunjukkan suplemen tidak sebogenik [33].

Penelitian Tarshish and Hermoni, 2022 menilai kondisi kulit seperti kerutan, warna kulit, kekasaran, kelemahan, dan ukuran pori-pori pada pemberian kapsul Lycomato untuk 50 responden perempuan usia 35-55 tahun selama 3 bulan melalui kuesioner. Pengukuran dilakukan untuk menilai TEWL (kehilangan air transepidermal) menggunakan Tewameter TM 300. Pengukuran dilakukan dengan menempelkan *probe* pada area kulit, kira-kira 75 mm². Hasil menunjukkan penurunan rata-rata sebesar 7,2% dan 8,9% ($P < 0,05$) pada TEWL kulit setelah 4 minggu dan 12 minggu penggunaan kapsul Lycomato [34]. Sejalan dengan kajian literatur Balić

and Mokos, 2019 menunjukkan kemanjuran lutein secara alami untuk kesehatan kulit. Penulis asal Italia merancang penelitian multisenter klinis secara acak, *double-blind* terkontrol plasebo selama 12 minggu pada wanita paruh baya yang menunjukkan penuaan kulit. Perlakuan pada responden dilakukan dengan pemberian suplemen karotenoid baik secara oral maupun topikal. Penelitian ini mampu membuktikan bahwa pemberian dua karotenoid memberikan efek ganda yakni mencegah kerusakan akibat sinar UVR, memperbaiki fitur hidrasi kulit, elastisitas, dan meningkatkan lipid permukaan kulit. Penelitian lainnya memperkuat temuan bahwa ekstrak kaya karotenoid alami kangkung keriting (1650 µg tiga kapsul 550 µg) setelah sepuluh bulan pemberian menunjukkan hasil yang serupa pada kulit wanita usia 40-56 tahun [35].

Suplementasi Lutein Sebagai *Anti Aging*

Pengobatan menggunakan obat-obatan kimia konvensional relatif mahal dan menimbulkan efek samping yang berbahaya untuk kesehatan. Oleh karena itu, banyak masyarakat lebih memilih produk nutrasetikal untuk mencegah penyakit dan mengatasi dampak yang ditimbulkan salah satunya permasalahan penuaan kulit. Dewasa ini, mulai dikembangkan suplemen mengandung lutein sebagai salah satu pencegahan penuaan kulit. Pernyataan tersebut didukung oleh banyaknya bukti produk yang beredar di pasaran diantaranya suplemen makanan Lutex Skin® yang terdiri dari ekstrak minyak kangkung keriting dan buckthorn laut. Efek pencegahan Lutex Skin® pada kulit telah diteliti dalam dua penelitian pada sukarelawan sehat. Studi *in vivo* terkontrol plasebo *double-blind* pertama menyelidiki efek antioksidan Lutex Skin® mencegah stres oksidatif yang berkontribusi terhadap penuaan kulit. Suplemen makanan lainnya yakni Lutemax® mengandung 10 mg lutein dan 2 mg zeaxanthin isomer, juga menunjukkan perbaikan kondisi kulit dalam studi acak terkontrol plasebo *double-blind* selama 12 minggu menunjukkan terjadinya peningkatan elastisitas kulit, kecerahan kulit dan peningkatan toleransi terhadap radiasi UVA/UVB. Dalam upaya membuktikan keamanan pengembangan suplemen lutein ini, terdapat kajian hasil uji toksisitas suplemen lutein salah satunya bersumber dari ekstrak kelopak bunga marigold (*Tagetes erecta* L.) pada kelinci sehat umur 6-8 minggu sebanyak 12 ekor. Kelinci dibagi atas 2 kelompok yakni 6 ekor untuk kelompok uji dan 6 ekor kelompok kontrol. Dosis diberikan 100 ml-500 ml per hari dan dosis ditingkatkan setiap interval 14 hari selama 2 bulan. Pemeriksaan fisik menunjukkan kelinci tetap aktif dan sehat. Gambaran patologis pada kelinci uji dibandingkan dengan kontrol (diberi pakan) tidak menunjukkan perbedaan sehingga dapat disimpulkan pemberian suplemen lutein oral tidak menimbulkan toksisitas [36]. Dalam formulasinya, konsumsi lutein bergantung pada penyerapan sel dalam tubuh. Dosis penggunaan lutein yang aman untuk dikonsumsi adalah 3040 mg/hari dan pada bayi yang mengonsumsi susu rentang aman mengonsumsi lutein hingga 250 µg/L [37]. Dengan bukti adanya uji *in vivo*, *in vitro*, uji klinik dan toksisitas terhadap nutrasetikal lutein, menjadikan produk ini mulai banyak dikembangkan.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan uji *invivo*, *invitro*, dan uji klinis membuktikan bahwa lutein memiliki aktivitas antioksidan karena mencegah penuaan kulit. Kandungan lutein mampu meningkatkan hidrasi

kulit sehingga terjadi peningkatan NMF dan penurunan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat paparan sinar UVA/UVB. Efek fotoproteksi terhadap pigmentasi UVA dapat mengurangi stres oksidatif yang ditunjukkan dengan ekspresi penanda molekular seperti adhesi antar sel 1, heme oksigenase-1, interleukin, dan matriks metaloproteinase. Sedangkan radiasi UVB dihambat karena adanya ikatan rangkap terkonjugasi pada lutein yang menginduksi MMP 1 dan NF- κ B penyebab kerutan. Hasil uji toksisitas menunjukkan potensi besar lutein dikembangkan untuk mengatasi penuaan kulit, salah satunya produk Lutex Skin® dan Lutemax®. Penulis berharap, agar kajian mengenai uji toksisitas produk suplemen lutein yang beredar terus dikaji lebih lanjut lagi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada seluruh pihak yang mendukung dalam penyusunan review artikel ini sehingga penulis dapat menyajikan hasil kajian literatur dengan baik dan bermanfaat untuk banyak khalayak.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] S. N. Yusharyahya, “Mekanisme Penuaan Kulit sebagai Dasar Pencegahan dan Pengobatan Kulit Menua,” *eJournal Kedokteran Indonesia*, vol. 9, no. 2, pp. 150–159, Sep. 2021, doi: 10.23886/ejki.9.49.150.
- [2] S. Aizah, “Antioksidan Memperlambat Penuaan Dini Sel Manusia Siti Aizah,” *Prosiding Semnas Hayati JV Universitas Nusantara PGRI Kediri*, pp. 82–85, 2017, [Online]. Available: www.arrohmah.co.id
- [3] Z. Ahmad and Damayanti, “Penuaan Kulit: Patofisiologi dan Manifestasi Klinis (Skin Aging: Pathophysiology and Clinical Manifestation),” *Periodical of Dermatology and Venereology*, vol. 30, no. 3, pp. 208–215, 2018.
- [4] T. G. Ebtavanny, O. L. Ratri, and O. E. Puspita, “Efektivitas Ekstrak Kopi sebagai Antioksidan dalam Mengatasi Photoaging,” *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, vol. 7, no. 1, pp. 55–62, 2021, [Online]. Available: <http://.pji.ub.ac.id>
- [5] N. Son, Y. Cui, and W. Xi, “Association Between Telomere Length and Skin Cancer and Aging: A Mendelian Randomization Analysis,” *Front Genet*, vol. 13, Jul. 2022, doi: 10.3389/fgene.2022.931785.
- [6] A. Obana, Y. Gohto, R. Nakazawa, T. Moriyama, W. Gellermann, and P. S. Bernstein, “Effect of an antioxidant supplement containing high dose lutein and zeaxanthin on macular pigment and skin carotenoid levels,” *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-66962-2.
- [7] A. Haerani, A. Chaerunisa Yohana, and A. Subarnas, “Antioksidan untuk Kulit,” *Farmaka*, vol. 16, no. 2, pp. 135–151, 2018.

- [8] N. I. N. Fuad, M. Sekar, S. H. Gan, P. T. Lum, J. Vaijanathappa, and S. Ravi, "Lutein: A comprehensive review on its chemical, biological activities and therapeutic potentials," *Pharmacognosy Journal*, vol. 12, no. 6, pp. 1769–1778, Nov. 2020, doi: 10.5530/pj.2020.12.239.
- [9] M. A. Dewi, "Pemanfaatan Buah Pepaya sebagai Antiaging," *Jurnal Medika Mengabdi*, vol. 1, no. 1, 2019.
- [10] S. Muzumdar BS, and K. Ferenczi MD, "Nutrisi dan Kulit Awet Muda," vol.39, pp. 796-808, 2021.
- [11] P. D. B. Murti, B. Dwiloka, O. K. Radjasa, and J. Ngginak, "Opportunity and Benefits of Functional Food from the Sea," *Jurnal Sains Natural*, vol. 11, pp. 87–95, 2021.
- [12] S. Mitra *et al.*, "Potential health benefits of carotenoid lutein: An updated review," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 154, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.fct.2021.112328.
- [13] F. Gendrisch, P. R. Esser, C. M. Schempp, and U. Wölfle, "Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation," *BioFactors*, vol. 47, no. 2. Blackwell Publishing Inc., pp. 170–180, Mar. 01, 2021. doi: 10.1002/biof.1699.
- [14] I. G. B. Krisnayana, P. D. Febyani, I. A. Y. P. Sari, and N. P. L. Laksmiani, "Molecular docking of lutein as anti-photoaging agent in silico," *Pharmacy Reports*, vol. 1, no. 1, p. 15, Dec. 2021, doi: 10.51511/pr.15.
- [15] K. Žmitek, J. Žmitek, M. Rogl Butina, H. Hristov, T. Pogačnik, and I. Pravst, "Dietary lutein supplementation protects against ultraviolet-radiation-induced erythema: Results of a randomized double-blind placebo-controlled study," *J Funct Foods*, vol. 75, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jff.2020.104265.
- [16] R. Susanti and A. Hanif, "Analisa Kadar Kuantitatif Senyawa Lutein dari Tanaman Kenikir (*Tagetes erecta* L) Sebagai Mikrohabitat dari Musuh Alami Hama," *Agrium*, vol. 21, no. 3, pp. 230–233, 2018, doi: 10.30596/agrium.v21i3.2455.
- [17] S. Manzoor, R. Rashid, B. Panda, V. Sharma, and M. Azhar, "Green extraction of lutein from marigold flower petal, process optimization and its potential to improve the oxidative stability of sunflower oil," *Ultrason Sonochem*, vol. 85, no. 105994, 2022.
- [18] H. S. Maleta, R. Indrawati, L. Limantara, and T. H. P. Brotosudarmo, "Ragam Metode Ekstraksi Karotenoid dari Sumber Tumbuhan dalam Dekade Terakhir (Telaah Literatur)," *Jurnal Rekayasa Kimia & Lingkungan*, vol. 13, no. 1, pp. 40–50, May 2018, doi: 10.23955/rkl.v13i1.10008.
- [19] B. Nemzer, F. Al-Taher, and N. Abshiru, "Extraction and natural bioactive molecules characterization in spinach, kale and purslane: A comparative study," *Molecules*, vol. 26, no. 9, 2021, doi: 10.3390/molecules26092515.
- [20] Y. Jiao, L. Dajing, Y. Chang, and Y. Xiao, "Effect of Freeze: Thaw Pretreatment on Extraction Yield and Antioxidant Bioactivity of Corn Carotenoids (Lutein and Zeaxanthin)," *J Food Qual*, vol. 2018, pp. 1–8, 2018.
- [21] R. Al Ali, S. Ali, R. M. Al-Ali, S. A. Al-Hilifi, and A.-E. H. Al-Mossawi, "Extraction of Lutein from some Plant Source in Rent Conditions and Application in Food System,"

- Plant Arch*, vol. 1, pp. 1679–1682, 2020, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/341778996>
- [22] A. Rinaldo, L. J. Wijayadi, and S. M. Dewi, “Karakteristik kadar hidrasi kulit pada lansia di Panti Wreda Kristen Hana: Kajian terhadap pruritus,” *Tarumanagara Medical Journal*, vol. 1, no. 2, pp. 245–253, 2019.
- [23] G. Bocheva *et al.*, “Protective Role of Melatonin and Its Metabolites in Skin Aging,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 3, Feb. 2022, doi: 10.3390/ijms23031238.
- [24] A. Elpelt, S. Lohan, M. Darvin, J. Lademan, and M. Meinke, “Carotenoids - Effective Radical Scavengers for Healthy and Beautiful,” *Health Educ Public Health*, vol. 2, no. 4, pp. 227–231, 2019.
- [25] J. Quiles, M. Cabrera, J. Jones, M. Tsapekos, and N. Caturla, “In Vitro Determination of the Skin Anti-Aging Potential of Four-Component Plant-Based Ingredient,” *Molecules*, vol. 27, no. 22, Nov. 2022, doi: 10.3390/molecules27228101.
- [26] K. Zhao *et al.*, “Lutein shows a protective effect against the aging of mesenchymal stem cells by downregulating inflammation,” *Int Immunopharmacol*, vol. 116, no. 109749, 2023.
- [27] S. Mehkri, D. Perez, P. Najarro, M. Tsapekos, and K. Bopanna, “Effect of Lutein (Lutein) on proliferation rate and telomere length in vitro and possible mechanism of action,” *International Journal of Biology Research*, vol. 4, no. 4, pp. 84–91, 2019.
- [28] H. Heo, J. Madhavan, S. Eun, H. Jung, and H. Lee, “Pre-Clinical Evaluation of Proprietary Lutein, Zeaxanthin, and Rosemary Formulation for Its Dermal Protective Activity in Male Swiss Albino Mice,” *Prev Nutr Food Sci*, vol. 26, no. 4, pp. 425–433, 2021, doi: 10.3746/pnf.2021.26.4.425.
- [29] J. Fiedorowicz and M. M. Dobrzynska, “Lutein and zeaxanthin - radio- and chemoprotective properties. Mechanism and possible use,” *Rocz Panstw Zakl Hig*, vol. 74, no. 3, 2023, doi: 10.32394/rpzh.2023.0266.
- [30] A. Obana *et al.*, “Skin Carotenoid Index in a large Japanese population sample,” *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-45751-6.
- [31] V. Juturu, J. Bowman, and J. Deshpande, “Overall skin tone and skin-lightening-improving effects with oral supplementation of lutein and zeaxanthin isomers: a double-blind placebo-controlled clinical trial,” *Clin Cosmet Investig Dermatol*, vol. 9, pp. 325–332, 2016.
- [32] K. Ranard, S. Jeon, E. Mohn, J. Griffiths, E. Johnson, and J. Erdman Jr, “Dietary guidance for lutein: consideration for intake recommendations is scientifically supported,” *Eur J Nutr*, vol. 56, no. 3, pp. 537–542, 2017.
- [33] A. Costa *et al.*, “Assessment of clinical effects and safety of an oral supplement based on marine protein, vitamin C, grape seed extract, zinc, and tomato extract in the improvement of visible signs of skin aging in men,” *Clin Cosmet Investig Dermatol*, vol. 8, pp. 319–328, Jun. 2015, doi: 10.2147/CCID.S79447.

- [34] E. Tarshish and K. Hermoni, “Beauty from within: Improvement of skin health and appearance with Lycomato a tomato-derived oral supplement,” *J Cosmet Dermatol*, vol. 22, no. 6, pp. 1786–1798, Jun. 2023, doi: 10.1111/jocd.15650.
- [35] A. Balić and M. Mokos, “Do we utilize our knowledge of the skin protective effects of carotenoids enough?,” *Antioxidants*, vol. 8, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.3390/antiox8080259.
- [36] A.- Nisa *et al.*, “Stability of Lutein Content in Color Extracted from Marigold Flower and its Application in Candies,” *Pakistan Journal of Agricultural Research*, vol. 31, no. 1, Mar. 2018, doi: 10.17582/journal.pjar/2018/31.1.15.23.
- [37] J. M. Kurniawan, M. M. Yusuf, H. Heriyanto, and T. H. Panintingjati Brotosudarmo, “Telaah Literatur Potensi Lutein dari Bunga Marigold Lokal sebagai Suplemen Kesehatan,” *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, vol. 30, no. 2, pp. 147–162, Sep. 2020, doi: 10.22435/mpk.v30i2.2874.