

# Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Menghambat Peningkatan Ekspresi Gen MMP-1 pada Kulit Tikus Wistar yang Terpapar Sinar Ultraviolet B

Prasetyowati Subchan<sup>1,3</sup>, Rizka Sofyanti Putri<sup>2</sup>, Nugraheni Itsnal Muna<sup>2</sup>, Christine Magdalena

Hutapea<sup>2</sup>, Elvana Cahyan<sup>2</sup>, Nurul Hidayah<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang, Indonesia

<sup>2</sup>Mahasiswa Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang, Indonesia

<sup>3</sup>Stem Cell and Cancer Research Laboratory, Semarang, Indonesia

<sup>4</sup>Mahasiswa Magister Bioteknologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.

Corresponding author: \*nurulhidayah96@mail.ugm.ac.id

Latar Belakang: Photoaging meningkatkan MMP-1 dan merusak kolagen dengan membentuk ROS. Senyawa antioksidan dalam *Clitoria ternatea* L. telah dipelajari untuk menurunkan ROS, sehingga menghambat munculnya MMP-1 dan mengatur deposisi kolagen. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. terhadap penghambatan peningkatan MMP-1 pada kulit tikus Wistar jantan yang terpapar sinar UV-B. Metode: Rancangan acak kelompok kontrol post-test-only dilakukan pada 30 ekor tikus Wistar jantan umur 8-10 minggu dengan berat badan 150-250 gram. Tikus dibagi menjadi empat kelompok: kelompok yang tidak diberi perlakuan, kelompok plasebo, kelompok gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% dan kelompok gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 10%. Tikus dipapar UVB selama 5 hari berturut-turut, dan diolesi gel setiap hari selama dua minggu. Pada minggu ke-3, kulit tikus diperiksa ekspresi relatif gen MMP-1 menggunakan qRT-PCR. Hasil analisis komparatif menunjukkan bahwa rata-rata ekspresi MMP-1 terendah terlihat pada kelompok yang tidak diberi perlakuan atau Sham ( $1,03 \pm 0,18$ ), diikuti oleh kelompok gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 10% ( $2,41 \pm 0,96$ ), kelompok gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% ( $5,82 \pm 2,52$ ) dan kelompok plasebo ( $8,05 \pm 3,41$ ). Analisis komparatif menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ( $p < 0,05$ ). Kesimpulan: Gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% terbukti dapat menghambat peningkatan ekspresi MMP-1 pada kulit tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B.

**Kata kunci:** Fotoaging, Bunga Telang, MMP-1, UVB.

## PENDAHULUAN

Penuaan kulit akibat sinar UV, disebut sebagai photoaging menyumbang sekitar 80% dari penuaan wajah (Gilcrest, 1989; Phansuk et al., 2022; Rabe et al., 2006). Radiasi kronis ultraviolet pada lapisan dermis merupakan penyebab utama pada peningkatan peradangan dan fenotipe penuaan seperti keriput, pigmentasi tidak teratur, kekeringan kulit, dan penurunan ketebalan lapisan jaringan kulit (M. R. Kim et al., 2014; Wölfle et al., 2011). Fotoaging kulit yang tidak dikontrol dapat berkembang menjadi berbagai penyakit dermatologis, termasuk solar keratosis, cheilitis optik kronis, fibrosis fotoelastik, melanoma, karsinoma sel basal, tunggau seperti bintik matahari, dan karsinoma sel skuamosa (Cooper & Bowden, 2007; Halliday, 2005; Rittié & Fisher, 2015). Terapi-terapi klinis untuk photoaging termasuk intense pulse light, dermabrasion, chemical peels, botulinum toxin injections, dan laser resurfacing masih memiliki beberapa efek samping (Gupta et al., 2014; S. H. Kwon et al., 2016; Taub, 2021). Oleh karena itu, strategi efektif yang dapat menunda dan mencegah fotoaging dengan efek samping yang minimal sangat penting secara klinis. Studi-studi terkini, menunjukkan bahwa berbagai komponen bioaktif pada bunga telang (*Clitoria ternatea*) seperti flavonoid, saponin, terpenoid dan tanin memiliki potensi sebagai anti-aging (Bujak et al., 2022; P. Roy et al., 2012; She et al., 2019). Sedangkan dalam etiopatogenesis fotoaging kulit melibatkan beberapa faktor, termasuk nuclear factor-kappa B (Nf- $\kappa$ B), epidermal growth factor (EGF), mitogen-activated protein kinase (MAPK), matriks metaloproteinase (MMP), dan interleukin-1b (Cole et al., 2019; Lee et al., 2012). Namun, mekanisme pasti dari *Clitoria ternatea* dalam menghambat penuaan kulit terutama terkait dengan enzim MMP belum diteliti.

Flavonoid merupakan senyawa fenolik sebagai antioksidan karena dapat mengikat logam atau menyumbangkan atom hidrogen, mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas (S. Roy et al., 2019; Wölfle et al., 2011). Fenol telah terbukti sebagai antioksidan pemecah rantai dan pemulung yang dapat mencegah radikal bebas (Albe Slabi et al., 2019; Petruk et al., 2018; Sara et al., 2020). Tanin merupakan metabolit sekunder yang dapat berperan sebagai antioksidan biologis (Andriani & Murtisiwi, 2020). Antosianin memberi warna biru, ungu, dan merah pada tanaman dan merupakan pigmen esensial yang larut dalam air. Antosianin memiliki susunan ikatan rangkap terkonjugasi yang panjang dan dapat bertindak sebagai antioksidan dengan mekanisme penangkal radikal (Bujak et al., 2022; Zhou et al., n.d.).

Antioksidan banyak digunakan untuk mengurangi dan melindungi kulit dari bahaya radiasi ultraviolet (Arauz et al., 2016; M. R. Kim et al., 2014; She et al., 2019). Antioksidan alami dari tumbuhan dan buah-buahan diketahui memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada yang diproduksi (Ribeiro et al., 2018; Tanvir et al., 2017). *Clitoria ternatea* L. kaya akan kandungan fenolik dan mengandung senyawa terpenoid, antosianin, tanin, fenol, dan flavonoid (S. Roy et al., 2019; Wölfle et al., 2011). Adanya senyawa fenolik dan flavonoid dalam *Clitoria ternatea* L. sebagai antioksidan dapat menangkal radikal bebas dengan menghambat oksidasi, sehingga memperlambat fotooksidasi dari paparan sinar UV (Bujak et al., 2022). *Clitoria ternatea* L. telah

terbukti memiliki aktivitas antioksidan kuat yang berpotensi sebagai tabir surya karena kaya akan senyawa bioaktif (Bujak et al., 2022). Namun, penelitian untuk memberikan bukti ilmiah mengenai manfaat pemberian ekstrak *Clitoria ternatea* L dalam menghambat peningkatan kadar MMP-1 dan penurunan jumlah kolagen akibat paparan sinar UV-B diperlukan.

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah pernah dilakukan tersebut, maka masih perlu dilakukan penelitian terkait hubungan insufisiensi ginjal dengan beratnya derajat stenosis pada PJK yang dilihat dengan skoring 1VD (Vessels Disease), 2VD (Vessels Disease), 3VD (Vessels Disease) melalui pemeriksaan angiografi koroner.

## **METODE**

### **Desain Penelitian**

Desain penelitian ini adalah penelitian Randomisasi Acak Lengkap dengan Kelompok Kontrol. Penelitian dilakukan di Laboratorium Stem Cell and Cancer Research, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang pada bulan Juni -Agustus 2022. Penelitian ini memiliki izin etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran UNISSULA dengan No.268/VII/2022/Komisi Bioetik.

### **Maserasi dan Ekstraksi Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)**

Metode maserasi dan ekstraksi bunga telang dilakukan berdasarkan penelitian sebelumnya dengan sedikit modifikasi (Andriani & Murtisiwi, 2020). Bunga telang (*Clitoria ternatea* L) yang sudah kering diblender sampai halus dan diayak dengan ukuran mesh -20 +30. Ekstraksi bunga telang (*Clitoria ternatea* L) sebanyak 50 gr dilakukan maserasi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 0,25 L selama 3 hari kemudian ampasnya diremaserasi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 0,125 L. Ekstrak yang diperoleh di uapkan pelarutnya dengan rotary evaporator sehingga didapatkan ekstrak kental.

### **Analisis Fitokimia Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)**

Hasil ekstraksi bunga telang dianalisis kandungan fitokimia untuk mengetahui kandungan alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, steroid dan triterpenoid menggunakan metode Wagner, Forth, FeCl<sub>3</sub> 1%, Willstatter dan Lieberman Burchard berdasarkan metode sebelumnya yang sedikit dimodifikasi (Sarkar et al., 2002; Tanvir et al., 2017).

### **Animal Model dan Pemberian Gel Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*)**

Dua puluh ekor tikus wistar jantan sehat dengan berat sekitar  $250 \pm 25$  g CV=10% diberi makan ad libitum dan dipelihara pada suhu 28°C dan fotoperiode 12 jam. Setelah 1 minggu aklimatisasi, tikus secara acak dibagi menjadi lima kelompok berikut: Sham, Kontrol iradiasi UVB (Kontrol), iradiasi UVB dan gel 5% ekstrak bunga telang (T-5%), dan iradiasi UVB dan gel 10% ekstrak bunga telang (T-10%). Setiap kelompok terdiri dari lima ekor tikus. Penelitian ini menggunakan sinar UVB (broadband dengan emisi puncak pada 302 nm CL-100M, UVP, USA). Tikus dipapar sinar UVB 160 mJ/cm<sup>2</sup> selama 30 menit selama 5 hari berturut-turut menurut penelitian sebelumnya dengan sedikit modifikasi (Hwang et al., 2012). Gel diadministrasikan secara topikal pada kulit punggung setiap hari sampai hari ke 14. Tikus kontrol tidak menerima pengobatan apapun. Pada hari ke-15, semua tikus diterminasi untuk diisolasi jaringan kulitnya.

### Pengukuran ekspresi gen MMP-1 dengan qRT-PCR

Total RNA dari jaringan kulit tikus diekstraksi dengan TRIzol (Invitrogen, Shanghai, China) sesuai dengan protokol pabrikan. Secara singkat, first-stranded cDNA disintesis dengan 1 ug RNA total menggunakan Super-Script II (Invitrogen, Massachusetts, USA). SYBR No ROX Green I dye (SMOBIO Technology Inc, Hsinchu, Taiwan) digunakan untuk reverse-transcription dalam instrumen PCR real-time (PCR max Eco 48), dan level mRNA dari gen MMP-1 dan GAPDH diukur menggunakan masing-masing primer (Tabel 1). Kondisi thermocycler adalah sebagai berikut: langkah awal pada 95 °C selama 10 menit, diikuti oleh 50 siklus pada 95 °C selama 15 detik, dan 60 °C selama 1 menit. Tingkat ekspresi dicatat sebagai Cycles threshold (Ct). Data diperoleh menggunakan Eco Software v5.0 (Illumina Inc, San Diego, CA, USA). Semua reaksi dilakukan dalam rangkap tiga, dan data dianalisis menggunakan metode 2- $\Delta\Delta$ Ct (metode Livak).

Tabel 1. Sekuen primer gen target dan gen referensi

Gen	Sekuen
GAPDH	5'-TGACAACTTTGGCATCGTGG-3'
	5'-GGGCCATCCACAGTCTTCTG-3'
MMP-1	5'-CCACTAACATTCGAAAGGGTTT-3'
	5'-GGTCCATCAAATGGGTTATTG-3'

### Analisis Statistika

Analisis statistik dilakukan dengan SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Semua data (dari setidaknya 3 percobaan terpisah) disajikan sebagai mean  $\pm$  standar deviasi (SD). Data dianalisis menggunakan one-way ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Least Significant Difference (LSD) dengan p-value <0,05.

## HASIL

### Analisis Fitokimia Ekstrak Bunga Telang

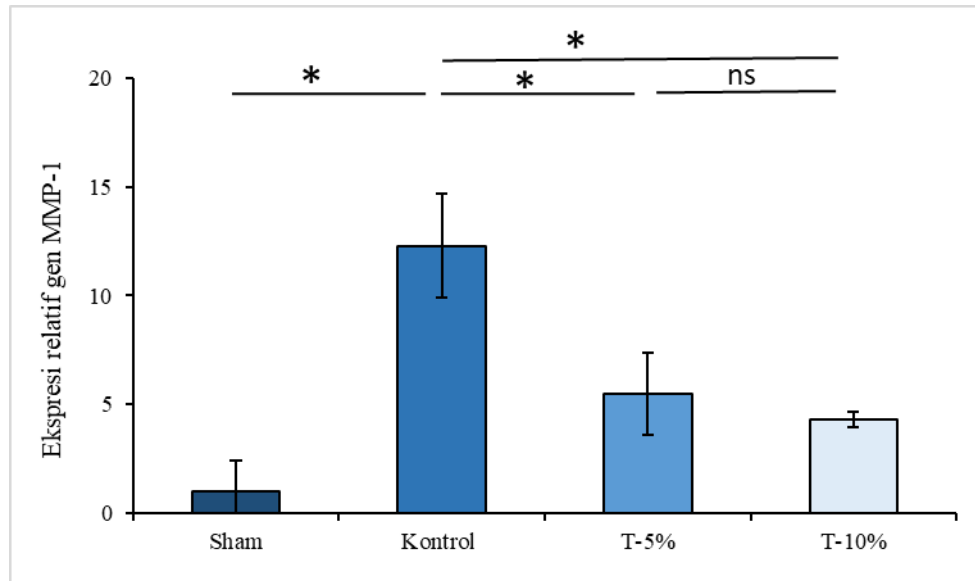
Analisis fitokimia bertujuan untuk memeriksa kandungan metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea*). Hasil uji skrining ekstrak bunga telang secara kualitatif menunjukkan bahwa hasil ekstraksi bunga telang (*Clitoria ternatea*) positif mengandung alkaloid, saponin, tannin, flavonoid dan triterpenoid, dan tidak mengandung steroid (Tabel 2).

Tabel 2. Uji skrining fitokimia ekstrak bunga telang.

Parameter Uji	Hasil Uji	Metode
Alkaloid	+	Wagner
Saponin	+	Forth
Tanin	+	FeCl <sub>3</sub> 1%
Flavonoid	+	Willstatter
Steroid	-	Lieberman Burchard
Triterpenoid	+	Lieberman Burchard

### Pengaruh gel ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea*) ekspresi gen MMP-1

Paparan sinar UVB telah terbukti menginduksi degradasi kolagen dengan meningkatkan enzim MMPs. Analisis gen MMP-1 dilakukan untuk memeriksa pada tingkat molekuler ekspresi relative gen MMP-1 pada jaringan kulit tikus photoaging setelah ditreatment dengan gel ekstrak bunga telang. Hasil analisis komparatif menunjukkan bahwa rata-rata ekspresi MMP-1 terendah terlihat pada kelompok yang tidak diberi perlakuan atau Sham ( $1,03 \pm 0,98$ ), diikuti oleh kelompok gel ekstrak Clitoria ternatea L. 10% ( $4,41 \pm 0,46$ ), kelompok gel ekstrak Clitoria ternatea L. 5% ( $5,32 \pm 1,52$ ) dan kelompok kontrol ( $12,28 \pm 2,41$ ) (Gambar 1). Sedangkan ekspresi gen MMP-1 pada kelompok gel ekstrak Clitoria ternatea L. 10% dan 5% tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ).



Gambar 1. Hasil uji qRT-PCR tingkat ekspresi mRNA MMP-1 pada jaringan kulit masing-masing kelompok. Sham: kelompok tikus sehat, Kontrol: radiasi UVB, T-5%: radiasi UVB+gel ekstrak kembang telang 5%, T-10%: radiasi UVB+gel ekstrak kembang telang 5%. \* $p < 0,05$ , ns: non-significant.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar MMP-1 lebih rendah pada kelompok gel ekstrak Clitoria ternatea L. 5% dan 10% setelah paparan UV-B berulang dibandingkan kelompok kontrol. Paparan berulang terhadap UV-B merangsang reseptor sitokin dengan meningkatkan transkripsi AP-1 dan NF- $\kappa$ B, sehingga menghasilkan produksi MMP-1 dan degradasi kolagen (Cooper & Bowden, 2007; K. R. Kwon et al., 2019). Paparan UV-B dapat menyebabkan kerusakan DNA dengan menghubungkan basa pirimidin yang berdekatan dan menghasilkan radikal bebas (H. Y. Kim et al., 2018; M. R. Kim et al., 2014; K. R. Kwon et al., 2019). Sinar UV menginduksi photoaging melalui akumulasi ROS dan menyebabkan penurunan transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) dan peningkatan AP-1 (protein aktivator). AP-1 menghambat pensinyalan TGF- $\beta$ , pengatur utama untuk produksi prokolagen tipe I pada kulit manusia. Penurunan jalur TGF- $\beta$  menyebabkan penurunan sintesis pro-kolagen (Anna et al., 2021; Gupta et al., 2014; K. R. Kwon et

al., 2019). Disamping itu, faktor transkripsi nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) yang diaktifkan sebagai respons terhadap iradiasi ultraviolet juga berperan penting dalam proses photoaging (Cooper & Bowden, 2007; Hwang et al., 2012). Reactive Oxygen Species (ROS) menginduksi aktivasi transkripsi dan regulasi transkripsi NF- $\kappa$ B. Aktivitas NF- $\kappa$ B akan meregulasi enzim Matrix Metalloproteinase (MMP), terutama MMP-1 karena MMP-1 adalah enzim yang dapat mendegradasi serat kolagen tipe 1 (Kar et al., 2010; She et al., 2019). Efek protektif gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 10% dalam penelitian ini didefinisikan sebagai kemampuannya untuk menghambat peningkatan ekspresi MMP-1 akibat paparan sinar UV-B.

Gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid dan fenol. Flavonoid dan fenol berperan sebagai pengkhelat ion logam dan menstabilkan atom hidrogen dari gugus hidroksil sehingga tidak terbentuk ROS dan menghambat terjadinya fotoaging (Petruk et al., 2018). Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa hasil analisis fitokimia krim ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% mengandung kadar flavonoid 7421,33 mg/100g, fenol 1883,23 mg/100g GAE, asam tanat 2445,07 mg/100g TAE, kapasitas antioksidan 8719,71 Mg/L GAEAC, dan IC<sub>50</sub> 73,7915 ppm (Bujak et al., 2022). Bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit. Bunga telang juga telah diteliti khasiatnya sebagai antidiabetes, antibakteri, dan antioksidan (Bujak et al., 2022). Namun, belum ada penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa ekstrak *Clitoria ternatea* L. memiliki aktivitas anti-penuaan. Penelitian ini dapat memberikan informasi dengan membuktikan bahwa ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% dan 10% yang diberikan secara topikal dalam bentuk gel dapat menghambat kadar MMP-1. Diharapkan adanya manfaat dari penelitian terhadap ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% dan 10% sebagai alternatif pengobatan anti-aging khususnya terapi photoaging.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% dan 10% terhadap marker fotoaging lain seperti kolagen, TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B baik secara in vivo maupun dalam uji klinis untuk memperkuat bukti ilmiah potensi anti-fotoaging dari *Clitoria ternatea* L. Dalam penelitian ini, efek anti-photoaging pada kulit dengan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. formula 5% dan 10% telah terbukti secara in vivo.

## **KESIMPULAN**

Gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. 5% dan 10% terbukti dapat menghambat peningkatan ekspresi MMP-1 pada kulit tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Laboratorium Stem Cell and Cancer Research yang telah memfasilitasi dan membantu secara teknis penelitian ini.

## **KONTRIBUSI AUTHOR**

Semua penulis berkontribusi penuh dan adil dalam desain penelitian, pengambilan data, analisis data, penulisan dan perbaikan naskah untuk publikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Albe Slabi, S., Mathé, C., Framboisier, X., Defaix, C., Mesieres, O., Galet, O., & Kapel, R. (2019). A new SE-HPLC method for simultaneous quantification of proteins and main phenolic compounds from sunflower meal aqueous extracts. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(10), 2089–2099. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01635-2>
- Andriani, D., & Murtisiwi, L. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L) dari Daerah Sleman dengan Metode DPPH. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(1), 70–76. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v17i1.9321>
- Anna, N., Sa'dyah, C., Putra, A., Dirja, B. T., Hidayah, N., Azzahara, S. Y., Chandra, R., & Irawan, S. (2021). Suppression of transforming growth factor- $\beta$  by mesenchymal stem-cells accelerates liver regeneration in liver fibrosis animal model. *Universa Medicina*, 40(1), 29–35. <https://doi.org/10.18051/UNIVMED.2021.V40.29-35>
- Arauz, J., Ramos-Tovar, E., & Muriel, P. (2016). Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: From bench to bedside. *Annals of Hepatology*, 15(2), 160–173. <https://doi.org/10.5604/16652681.1193701>
- Bujak, T., Zagórska-Dziok, M., Ziemełwska, A., Nizioł-Łukaszewska, Z., Lal, K., Wasilewski, T., & Hordyjewicz-Baran, Z. (2022). Flower Extracts as Multifunctional Dyes in the Cosmetics Industry. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 922, 27(3), 922. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27030922>
- Cole, M. A., Quan, T., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2019). *Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging*. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-0459-1>
- Cooper, S., & Bowden, G. (2007). Ultraviolet B Regulation of Transcription Factor Families: Roles of Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and Activator Protein-1 (AP-1) in UVB-Induced Skin Carcinogenesis. *Current Cancer Drug Targets*, 7(4), 325–334. <https://doi.org/10.2174/156800907780809714>
- Gilchrist, B. A. (1989). Skin aging and photoaging: An overview. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 21(3), 610–613. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(89\)70227-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(89)70227-9)
- Gupta, A., Kaur, C. D., Jangdey, M., & Saraf, S. (2014). Matrix metalloproteinase enzymes and their naturally derived inhibitors: Novel targets in photocarcinoma therapy. *Ageing Research Reviews*, 13(1), 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.12.001>
- Halliday, G. M. (2005). Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 571(1-2 SPEC. ISS.), 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.09.013>
- Hwang, Y. P., Choi, J. H., Kim, H. G., Choi, J. M., Hwang, S. K., Chung, Y. C., & Jeong, H. G. (2012). Cultivated ginseng suppresses ultraviolet B-induced collagenase activation via mitogen-activated protein kinases and nuclear factor  $\kappa$ B/activator protein-1-dependent signaling in human dermal fibroblasts. *Nutrition Research*, 32(6), 428–438. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.04.005>
- Kar, S., Subbaram, S., Carrico, P. M., & Melendez, J. A. (2010). Redox-control of matrix metalloproteinase-1: A critical link between free radicals, matrix remodeling and degenerative disease. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 174(3), 299–306.

<https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.08.019>

- Kim, H. Y., Sah, S. K., Choi, S. S., & Kim, T. Y. (2018). Inhibitory effects of extracellular superoxide dismutase on ultraviolet B-induced melanogenesis in murine skin and melanocytes. *Life Sciences*, 210, 201–208. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2018.08.056>
- Kim, M. R., Lee, H. S., Choi, H. S., Kim, S. Y., Park, Y., & Suh, H. J. (2014). Protective effects of ginseng leaf extract using enzymatic extraction against oxidative damage of UVA-irradiated human keratinocytes. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 173(4), 933–945. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-0886-2>
- Kwon, K. R., Alam, M. B., Park, J. H., Kim, T. H., & Lee, S. H. (2019). Attenuation of UVB-induced photo-aging by polyphenolic-rich *Spatholobus suberectus* stem extract via modulation of MAPK/AP-1/MMPs signaling in human keratinocytes. *Nutrients*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/nu11061341>
- Kwon, S. H., Hwang, Y. J., Lee, S. K., & Park, K. C. (2016). Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences* 2016, Vol. 17, Page 824, 17(6), 824. <https://doi.org/10.3390/IJMS17060824>
- Lee, Y. R., Noh, E. M., Han, J. H., Kim, J. M., Hwang, J. K., Hwang, B. M., Chung, E. Y., Kim, B. S., Lee, S. H., Lee, S. J., & Kim, J. S. (2012). Brazilin inhibits UVB-induced MMP-1/3 expressions and secretions by suppressing the NF- $\kappa$ B pathway in human dermal fibroblasts. *European Journal of Pharmacology*, 674(2–3), 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.016>
- Petruk, G., Giudice, R. Del, Rigano, M. M., & Monti, D. M. (2018). Antioxidants from plants protect against skin photoaging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1454936>
- Phansuk, K., Vachiramon, V., Jurairattanaporn, N., Chanprapaph, K., & Rattananukrom, T. (2022). *Dermal Pathology in Melasma: An Update Review*. <https://doi.org/10.2147/CCID.S343332>
- Rabe, J. H., Mamelak, A. J., McElgunn, P. J. S., Morison, W. L., & Sauder, D. N. (2006). Photoaging: Mechanisms and repair. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(1), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.010>
- Ribeiro, F. M., Volpato, H., Lazarin-Bidóia, D., Desoti, V. C., de Souza, R. O., Fonseca, M. J. V., Ueda-Nakamura, T., Nakamura, C. V., & Silva, S. de O. (2018). The extended production of UV-induced reactive oxygen species in L929 fibroblasts is attenuated by posttreatment with *Arrabidaea chica* through scavenging mechanisms. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 178(November 2017), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.11.002>
- Rittié, L., & Fisher, G. J. (2015). Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(1), 1–14. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370>
- Roy, P., Amdekar, S., Kumar, A., Singh, R., Sharma, P., & Singh, V. (2012). In vivo antioxidative property, antimicrobial and wound healing activity of flower extracts of *Pyrostegia venusta* ( Ker Gawl ) Miers. *Journal of Ethnopharmacology*, 140(1), 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.008>
- Roy, S., Sil, A., & Chakraborty, T. (2019). Potentiating apoptosis and modulation of p53, Bcl2, and Bax by a novel chrysin ruthenium complex for effective chemotherapeutic efficacy against breast cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 234(4), 4888–4909. <https://doi.org/10.1002/jcp.27287>
- Sara, A. S., Mathé, C., Basselin, M., Fournier, F., Aymes, A., Bianeis, M., Galet, O., & Kapel, R. (2020). Optimization of sunflower albumin extraction from oleaginous meal and characterization of their structure and properties. *Food Hydrocolloids*, 99, 1–27.



<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105335>

- Sarkar, R., Bhalla, M., & Kanwar, A. J. (2002). A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology*, 205(2–3), 249–254. <https://doi.org/10.1159/000065851>
- She, J. M., Yuan, H. H., Zhang, J., Si, Z. N., & Lan, M. B. (2019). Protective effect of the *Rubus chingii* Hu. fruit extract on ultraviolet B-induced photoaging via suppression of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in vitro. *Archives of Biological Sciences*, 71(3), 541–550. <https://doi.org/10.2298/ABS190321038S>
- Tanvir, E. M., Hossen, M. S., Hossain, M. F., Afroz, R., Gan, S. H., Khalil, M. I., & Karim, N. (2017). Antioxidant properties of popular turmeric (*Curcuma longa*) varieties from Bangladesh. *Journal of Food Quality*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8471785>
- Taub, A. F. (2021). *Cosmeceuticals Using Growth Factors and Stem Cells*. 5, 47–62. <https://doi.org/10.1159/000491845>
- Wölfle, U., Esser, P. R., Simon-Haarhaus, B., Martin, S. F., Lademann, J., & Schempp, C. M. (2011). UVB-induced DNA damage, generation of reactive oxygen species, and inflammation are effectively attenuated by the flavonoid luteolin in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(9), 1081–1093. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.027>
- Zhou, R., Wang, M., Zhang, X., Chen, A., Fei, Y., Zhao, Q., Guo, D., Chen, H., & Zheng, S. (n.d.). Therapeutic effect of concentrated growth factor preparation on skin photoaging in a mouse model. *Journal of International Medical Research*, 48(10), 1–16. <https://doi.org/10.1177/0300060520962946>