

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penuaan adalah proses biologis yang tak terelakkan, ditandai dengan perubahan struktural dan fungsional pada kulit, seperti penurunan pergantian sel epidermis, gangguan fungsi barier kulit, dan ketidakseimbangan mikrobiota kulit (Ratanapokasatit et al., 2022). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2030, satu dari enam populasi dunia diperkirakan akan berusia di atas 60 tahun, dengan total mencapai 1,4 miliar jiwa, meningkat signifikan dari 1 miliar pada tahun 2020. Di Indonesia, populasi lanjut usia telah mencapai 28,2 juta jiwa (BPS, 2021), menegaskan pentingnya perhatian terhadap permasalahan penuaan kulit, terutama dalam pengembangan terapi yang efektif.

Penuaan kulit, baik intrinsik (genetik, hormon, stres oksidatif) maupun ekstrinsik (paparan sinar UV, polusi, gaya hidup tidak sehat), memberikan dampak signifikan pada kualitas hidup individu. Salah satu faktor utama adalah paparan sinar UV, yang memicu pembentukan radikal bebas, mengaktifasi enzim matriks metalloproteinase (MMP), mempercepat degradasi kolagen, dan menghasilkan kerutan yang terlihat jelas (Gupta, 2015). Di samping itu, ketidakseimbangan mikrobiota kulit juga memengaruhi hidrasi kulit dan kadar seramid, dua indikator penting kesehatan kulit (Ratanapokasatit et al., 2022).

Mikrobiota kulit memiliki peran sentral dalam mempertahankan fungsi barier kulit, dengan *Laktobasillus plantarum* sebagai salah satu mikroba residen yang menonjol. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Laktobasillus plantarum* secara alami memiliki komposisi yang lebih tinggi pada individu muda dibandingkan pada individu lanjut usia, mengindikasikan potensinya dalam melawan penuaan kulit (Jo et al., 2022). Berbagai studi juga membuktikan manfaat anti-aging *Laktobasillus plantarum*, baik melalui pemberian oral maupun topikal (Żółkiewicz et al., 2020).

Namun, sebagian besar penelitian sebelumnya lebih banyak berfokus pada pemberian *Laktobasillus plantarum* secara oral. Meskipun menunjukkan hasil yang menjanjikan, metode oral memiliki keterbatasan, seperti pengaruh dari faktor eksternal, sehingga efektivitasnya seringkali berkurang sebelum mencapai target kulit. Penelitian terhadap aplikasi topikal *Laktobasillus plantarum* telah dilakukan sebelumnya, tetapi sebagian besar masih bersifat *in vivo*, sehingga data mengenai efektivitas pada manusia masih terbatas. Sebagai contoh, penelitian oleh Fahvrot et al. (2023) mengevaluasi penggunaan *Laktobasillus plantarum* secara topikal dengan vehikulum campuran minyak, seperti jojoba oil, sunflower oil, dan argan oil. Kendati hasilnya menjanjikan, campuran tersebut membuat potensi murni dari *Laktobasillus plantarum* sebagai agen anti-aging sulit untuk dievaluasi secara menyeluruh.

Penelitian ini bertujuan untuk mengisi celah tersebut dengan mengevaluasi efektivitas aplikasi topikal *Laktobasillus plantarum* ATCC-8014 tanpa pengaruh dari vehikulum kompleks yang dapat memodifikasi hasil. Fokus penelitian ini adalah mengukur perbaikan indeks keriput, hidrasi kulit, dan kadar seramid sebagai parameter utama dalam menilai potensi *Laktobasillus plantarum* sebagai agen anti-aging. Dengan pendekatan ini, penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi yang signifikan dalam pengembangan terapi anti-aging berbasis mikrobiota yang lebih efektif dan terarah.

1.2. Teori

1.2.1. Anatomi dan Fisiologi Penuaan Kulit

Penuaan merupakan proses biologis yang dinamis dan tidak dapat dihindari. Proses ini ditandai dengan penurunan progresif pada berbagai sistem tubuh, termasuk kulit. Penuaan kulit dapat dibagi menjadi penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan intrinsik terjadi akibat serangkaian perubahan fisiologis yang berkaitan dengan perjalanan waktu serta dipengaruhi oleh faktor genetik dan hormonal. Penuaan ekstrinsik, yang dikenal juga sebagai fotoaging, mencakup perubahan struktural dan fungsional akibat paparan sinar matahari (Michelle et al., 2019; Gupta, 2015).

Penuaan intrinsik mengacu pada perubahan fisiologis kulit yang tidak dapat dihindari akibat proses waktu. Faktor-faktor yang memengaruhi proses ini meliputi genetik, hormonal, dan stres oksidatif. Perubahan yang terjadi mencakup penurunan produksi kolagen, aliran darah, jumlah lipid, serta hilangnya

rete ridges. Hal ini menyebabkan kulit menjadi kering, pucat, munculnya kerutan halus, berkurangnya elastisitas, dan menurunnya kemampuan kulit untuk memperbaiki diri. Penuaan intrinsik juga dapat ditandai dengan munculnya tumor jinak akibat gangguan regulasi proliferasi sel. Peningkatan reactive oxygen species (ROS) akibat menurunnya sistem antioksidan tubuh turut berkontribusi dalam proses penuaan intrinsik. Kerusakan oksidatif ini dipicu oleh stres yang mengaktifasi faktor seperti NF- κ B dan kondisi hipoksia yang memicu pelepasan sitokin seperti IL-1, IL-6, VEGF, dan TNF- α sebagai agen proinflamasi, serta memodulasi metaloproteinase yang mengatur degradasi matriks. Penurunan agen anti-radikal bebas di tubuh juga mengganggu fungsi sel normal (Gupta, 2015; Michelle et al., 2019).

Penuaan ekstrinsik disebabkan oleh faktor lingkungan, dengan paparan sinar UV sebagai penyebab utama. Perubahan struktural dan fungsional akibat paparan sinar ultraviolet dikenal sebagai fotoaging. Faktor lain yang berkontribusi meliputi merokok, diet, paparan bahan kimia, serta polusi udara. Berbeda dengan penuaan intrinsik, penuaan ekstrinsik dapat dicegah dan diintervensi (Michelle et al., 2019; Gupta, 2015).

1.2.2. Fotoaging

Sinar matahari yang mencapai permukaan bumi terdiri atas sinar inframerah, sinar tampak, dan sinar ultraviolet (UV). Sebagian besar sinar UV dihambat oleh atmosfer, sehingga sinar radiasi yang mencapai permukaan bumi terdiri dari 95% sinar UVA (320–400 nm) dan 5% sinar UVB (280–320 nm). Baik sinar UVA maupun UVB berkontribusi pada penuaan kulit. Sinar UVB hanya dapat menembus lapisan epidermis dan bagian superfisial dermis, sementara sinar UVA mampu menembus hingga lapisan dermis yang lebih dalam. Sinar UVA memberikan kontribusi lebih besar pada penuaan kulit dibandingkan UVB karena penetrasi yang lebih dalam dan jumlahnya yang lebih banyak di permukaan bumi (Gupta, 2015; Michelle et al., 2019).

Paparan sinar UV menyebabkan kerusakan kulit melalui degradasi dan sintesis kolagen. Mutasi DNA mitokondria akibat sinar UV menurunkan fungsi mitokondria dan meningkatkan pembentukan ROS. Sinar UV juga mengaktifasi matriks metaloproteinase (MMP) yang menyebabkan degradasi kolagen pada kulit (Michelle et al., 2019).

1.2.3. Perubahan Epidermis

Epidermis mengalami perubahan struktural dan fungsional seiring bertambahnya usia. Tingkat pergantian sel epidermis menurun sebesar 30–50% antara dekade ketiga hingga kedelapan kehidupan, diikuti oleh penurunan kapasitas perbaikan luka. Ketebalan epidermis juga menurun sebesar 10–50%, dengan lapisan spinosum sebagai lapisan yang paling terpengaruh. Secara histologis, perubahan terlihat pada taut dermoepidermal yang menjadi kurang rata serta hilangnya rete ridges, yang menyebabkan berkurangnya nutrisi pada kulit (Michelle et al., 2019; Gupta, 2015).

Perubahan lainnya meliputi penurunan lipid pada stratum korneum yang mengakibatkan gangguan pada aktivitas enzimatik pemrosesan lipid, serta penurunan integritas dan homeostasis membran pelindung stratum korneum (Gupta, 2015; Michelle et al., 2019).

1.2.4. Perubahan Dermis

Dermis mengalami perubahan biokimia terkait usia, terutama pada kolagen yang merupakan komponen utama pembentuk struktur kulit. Penurunan kolagen tipe I dan III pada penuaan intrinsik diperburuk oleh kerusakan akibat paparan sinar UV. Sintesis kolagen menurun secara signifikan, sementara aktivitas MMP meningkat seiring usia. Paparan sinar UV akut meningkatkan MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, sedangkan paparan kronis meningkatkan berbagai MMP lain, termasuk MMP-2, MMP-11, dan MMP-27. Elastin, yang memberikan elastisitas pada kulit, juga mengalami degradasi menjadi tropoelastin dan fibrilin. Struktur elastin yang abnormal mengakibatkan hilangnya elastisitas dan ketahanan kulit (Michelle et al., 2019; Gupta, 2015).

1.2.5. Seramid

Seramid, atau N-acylsphingosine, merupakan keluarga sphingolipid. Pada tubuh manusia, seramid membentuk membran lipid multilamellar di antara sel korneosit di lapisan terluar stratum korneum. Lapisan lipid ini berfungsi untuk mencegah kehilangan cairan yang berlebihan serta mencegah penetrasi substansi yang tidak diinginkan seperti alergen dan mikroba dari lingkungan ke dalam tubuh (Evangelista et al., 2022).

Seramid merupakan komponen lipid yang dominan di stratum korneum, menyumbang sekitar 30–40% berat lipid. Seramid kulit terdiri atas 15 subkelas berbasis sphingoid, yang mengandung rantai karbon amino alkohol dengan panjang 18 atom karbon (Akiharu & Masayuki, 2019; Shin et al., 2022). Lipid kulit disintesis di keratinosit epidermis dan diubah menjadi bentuk lebih polar seperti seramid melalui konversi dari sphingomyelin dan glukosilseramid. Senyawa ini disimpan dalam granula lamelar bersama enzim katabolik. Di stratum granulosum, granula lamelar bermigrasi ke keratinosit bagian atas, bersatu dengan membran plasma, dan mensekresikan metabolitnya ke ruang interseluler (Shin et al., 2022; Blaess & Deigner, 2019). Enzim biosintesis seramid, seperti seramid sintetase 1–6, berperan dalam pembentukan lapisan pelindung. Studi menunjukkan bahwa paparan kronis terhadap sinar UV dapat menurunkan aktivitas enzim sphingomyelin palmitoyltransferase, pembentuk seramid, serta meningkatkan aktivitas seramidase, enzim yang mendegradasi seramid (Akiharu & Masayuki, 2019). Aktivitas enzim-enzim ini bergantung pada pH kulit, dengan kondisi optimal pada pH 4,5–5,0 (Shin et al., 2022; Blaess & Deigner, 2019).

1.2.6. Mikrobiom dan Penuaan

Mikrobiota kulit memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis serta berkontribusi pada fungsi perlindungan kulit terhadap lingkungan dan patogen. Bakteri komensal bersaing untuk memperoleh nutrisi dan tempat dengan cara menginhibisi kompetitor melalui produksi peptida antimikroba. Mikrobiota kulit juga mendukung homeostasis dengan mensekresikan enzim seperti protease untuk pembaruan stratum korneum, lipase untuk pemecahan lemak, dan urease untuk degradasi ureum. Selain itu, mikrobiota berperan dalam mengoptimalkan pH kulit serta mendukung fungsi sistem imun adaptif maupun bawaan (Ratanapokasatit et al., 2022; Evangelista et al., 2022).

Keseimbangan mikrobiota kulit dipengaruhi oleh faktor intrinsik (genetik dan jenis kelamin) serta faktor ekstrinsik (polusi, paparan sinar UV, iklim, dan gaya hidup). Kombinasi faktor-faktor ini berhubungan dengan proses penuaan kulit. Beberapa studi menunjukkan adanya perubahan komposisi mikrobiota pada populasi yang lebih tua. Sebagai contoh, studi kohort di Jepang menunjukkan peningkatan *Corynebacterium* dan *Acinetobacter* pada individu berusia 60–75 tahun dibandingkan dengan individu berusia 21–36 tahun (Li et al., 2020). Studi lain di Amerika Utara juga melaporkan peningkatan *Corynebacterium* pada populasi yang lebih tua (Gupta, 2015). Studi di Korea menunjukkan bahwa *Laktobasillus plantarum* lebih banyak ditemukan pada wanita berusia 20 tahun dibandingkan dengan mereka yang berusia 50 tahun, dengan penurunan *Laktobasillus plantarum* dikaitkan dengan proses penuaan (Jo et al., 2022).

Probiotik seperti *Laktobasillus* dan *Bifidobacterium* digunakan sebagai agen nutrikosmetik yang berperan dalam memperbaiki tanda-tanda penuaan, seperti perubahan pH kulit, peningkatan stres oksidatif, kerusakan akibat sinar UV, serta disfungsi sawar kulit (Baumann, 2007).

1.2.7. Probiotik, Prebiotik, dan Postbiotik

Probiotik

Menurut World Health Organization (WHO) dan Food and Agriculture Organization (FAO), probiotik didefinisikan sebagai "mikroorganisme hidup yang, ketika diberikan dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan pada inangnya." Mikroorganisme ini harus stabil secara biologis dan genetik, memiliki sifat sensorik yang baik, biaya rendah, serta mampu bertahan selama pemrosesan dan penyimpanan (Żółkiewicz et al., 2020).

Probiotik yang paling umum adalah kelompok bakteri gram positif, seperti *Bifidobacterium* dan *Laktobasillus*. Spesies ini membantu mengurangi lipopolisakarida yang bersifat proinflamasi dan melepaskan molekul aktif yang mendukung kesehatan usus dan kulit (Żółkiewicz et al., 2020). Probiotik harus memenuhi kriteria non-patogenik, tidak beracun, serta tidak memengaruhi rasa dan tekstur makanan. Mereka juga harus bertahan dalam konsentrasi cukup hingga dikonsumsi (Żółkiewicz et al., 2020).

Prebiotik

Prebiotik adalah polisakarida yang tidak dapat dicerna, seperti oligosakarida, fruktan (fructooligosaccharides, inulin), dan galactooligosaccharides. Senyawa ini terdapat dalam berbagai produk alami dan makanan. Prebiotik difermentasi oleh bakteri usus menjadi asam lemak rantai pendek (short-chain fatty acids/SCFA), seperti asam butirat, asam asetat, atau asam propionat, yang berperan penting dalam kesehatan usus, merangsang sistem imun, dan memberikan energi untuk mikrobiota usus (Chudzik et al., 2021; Konstantinou, 2017).

Prebiotik	Sumber
Fructooligosaccharides (FOS)	Asparagus, artichoke Yerusalem, sawi putih, tanaman agave biru, gandum, bawang putih, bawang merah
Inulin	Chicory, artichoke Yerusalem, bawang putih, asparagus, bawang merah, yacon
Galactooligosaccharides (GOS)	Susu, miju-miju, ramuan <i>Lycopus lucidus</i>
Xylooligosaccharide (XOS)	Rebung, madu, susu, nasi, tongkol jagung
Mannooligosaccharides (MOS)	Produk inti sawit
Pati resisten	Biji-bijian sereal, biji-bijian, kacang-kacangan, buah-buahan dan sayuran.
Soybean-oligosaccharide (SOS)	Kedelai
Lactulose	Susu

Postbiotik

Asosiasi Ilmiah Internasional untuk Probiotik dan Prebiotik (*The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) menyebutkan bahwa postbiotik merupakan sediaan mikroorganisme mati dan/atau komponennya yang memberikan manfaat kesehatan pada inangnya. Untuk memberikan definisi yang jelas, panel ahli telah mendefinisikan ruang lingkup postbiotik sebagai sel mikroba yang sengaja dinonaktifkan, dengan atau tanpa metabolit atau komponen sel, yang berkontribusi terhadap manfaat kesehatan yang ditunjukkan (Chudzik et al., 2021, Konstantinou, 2017, Evangelista et al., 2022).

Komponen postbiotik yang digunakan saat ini antara lain fragmen dinding sel, egzopolisakarida, enzim, bakteri lisat dan supernatan. Berbagai komponen postbiotik ini didapatkan dengan cara melisis sel bakteri dengan berbagai metode baik tehnik kimia maupun mekanikal (sonifikasi, pemanasan, enzimatik). Meskipun probiotik tidak mengandung mikroorganisme yang hidup namun memberikan keuntungan dengan mekanisme yang hampir serupa dengan probiotik. (Evangelista et al., 2022, Chudzik et al., 2021, Fidanza et al., 2021)

1.2.7 *Laktobasillus plantarum*

Laktobasillus plantarum merupakan bakteri gram positif berukuran 3-8 um. *L. plantarum* adalah bakteri heterofermentatif fakultatif yang mampu menghasilkan asam laktat sebagai produk utama fermentasi. Bakteri ini dapat tumbuh pada rentang suhu 15–45°C dan pH 3.2–8.8, menunjukkan adaptabilitas yang tinggi terhadap berbagai kondisi lingkungan (Kleerebezem et al., 2003). *Laktobasillus plantarum* dapat menempati berbagai habitat ekologis, termasuk lingkungan yang kaya karbohidrat daging fermentasi, substrat yang berasal dari tanaman, di dalam tubuh manusia yaitu gastrointestinal. Kemampuan ini membuat *Laktobasillus plantarum* memiliki banyak variasi genomik. (Ra et al., 2014)

Laktobasillus plantarum memiliki potensi dalam agen antiaging. Studi secara in vitro *Laktobasillus plantarum* berpotensi mencegah fotogaging dengan menghambat ekspresi MMP-1 pada fibroblast mencit. (Tarawan et al., 2016) Studi klinis lain yang menguji efektivitas *Laktobasillus plantarum* oral selama 12 minggu didapatkan perbaikan klinis hidrasi kulit, tingkat kecerahan kulit, elastisitas kulit dan perbaikan dari klinis kerutan dibandingkan dengan plasebo. (Tarawan et al., 2016, Ratanapokasatit et al., 2022). Exopolysakarida (EPS) yang diproduksi *Laktobasillus plantarum* memiliki berbagai macam aktivitas biologik termasuk sebagai immunomodulator dan memberikan efek antioksidan. (Ratanapokasatit et al., 2022). Studi lain penggunaan *heat-killed* *Laktobasillus* topical secara invitro pada model perlukaan kulit didapatkan peningkatan kolagen sintesis, peningkatan ekspresi mRNA serine palmitotransferase (SPT), serta perbaikan klinis luka dibandingkan dengan plasebo. (Tsai et al., 2021)

1.2.8 Propilen Glikol dan Gliserin

Propilen glikol dan gliserin adalah bahan yang umum digunakan sebagai vehikulum dalam formulasi dermatologi karena sifatnya yang menarik dan mempertahankan kelembapan kulit, sehingga membantu menjaga hidrasi dan elastisitas kulit (Kang, 2019, Fluhr, et al, 2008). Propilen glikol adalah cairan kental, tidak berwarna, dan tidak berbau yang sering digunakan sebagai pelarut untuk berbagai bahan aktif dalam formulasi dermatologi (Roberts and Walters, 2008). Selain itu, bahan ini memiliki kemampuan untuk meningkatkan penetrasi bahan aktif ke dalam lapisan kulit, menjadikannya efektif dalam pengobatan topikal seperti kortikosteroid dan antibiotik (Akamatsu et al., 1991). Dalam produk dermatologi, propilen glikol biasanya digunakan pada konsentrasi 5%-40% tergantung pada tujuan produk, seperti pelembap, sediaan untuk penetrasi bahan aktif, atau pelarut bahan aktif yang tidak larut air (Williams and Barry, 2004).

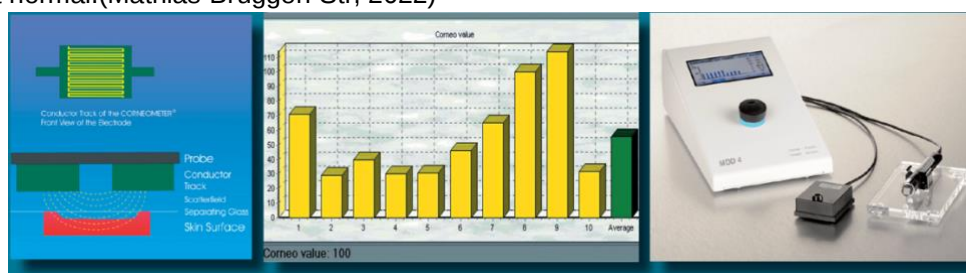
Gliserin adalah cairan higroskopis yang menarik kelembapan dari lingkungan ke dalam kulit, membuatnya sangat efektif sebagai humektan (Gehring, 2004). Biasanya digunakan dalam konsentrasi 2%-15% dalam formulasi dermatologi, gliserin membantu hidrasi kulit dan memperbaiki elastisitasnya (Peppelman, van den Eijnde, and van Erp, 2013). Pada produk pelembap ringan, gliserin digunakan pada konsentrasi rendah (2%-5%) untuk mencegah kulit terasa lengket, sedangkan untuk kondisi kulit yang sangat kering, konsentrasi hingga 15% dapat digunakan untuk memberikan hidrasi maksimal (Lodén, 2003).

1.2.9 Korneometer

Alat korneometer adalah alat yang digunakan untuk mengukur tingkat hidrasi dari lapisan superfisial kulit (stratum korneum) melalui pengukuran dielektrisitas kulit. (Mathias-Brüggen-Str, 2022)

Prinsip pengukuran alat ini ilaha berdasarkan pada kapitasi melalui pengukuran media dielektrisitas. Kapitasi merupakan kemampuan untuk menyimpan muatan elektrik. Dielektrisitas kulit diukur berdasarkan pada perubahan hidrasi / konten air pada kulit. (Mathias-Brüggen-Str, 2022)

Pengukuran dilakukan dengan menempelkan probe pada kulit yang akan diperiksa dan hasil akan keluar dalam waktu 1 detik dalam satuan arbitrary unit (a.u). Nilai hidrasi dimulai dari angka 0 hingga 130. Nilai 30 a.u menunjukkan kulit sangat kering, 30-40 a.u menunjukkan kulit kering, nilai >40 a.u menunjukkan hidrasi kulit normal. (Mathias-Brüggen-Str, 2022)



Gambar 1. Korneometer CM 825® (Mathias-Brüggen-Str, 2022)

1.2.10 ELISA

ELISA adalah uji biokimia analitik sensitif dan spesifik yang digunakan untuk deteksi dan analisis kuantitatif atau kualitatif dari suatu analit tanpa memerlukan peralatan yang canggih atau mahal. Analit dapat berupa zat tertentu, baik protein spesifik atau campuran yang lebih kompleks dari lebih dari satu protein misalnya kompleks biomolekuler. (Konstantinou, 2017)

Sebagai metodologi, ELISA didasarkan pada beberapa kemajuan ilmiah penting yang paling penting adalah produksi antibodi antigen spesifik baik monoklonal maupun poliklonal. Kedua, pengembangan teknik radioimmunoassay telah menjadi tonggak sejarah. Dengan teknik ini, antibodi pendeteksi dapat diberi label dengan radioisotop yang menyediakan cara tidak langsung untuk mengukur protein dengan mengukur radioaktivitas. Sebagai alternatif, penghitungan tidak langsung dapat dilakukan dengan mengukur sinyal yang dihasilkan saat menggunakan substrat yang sesuai, dengan antibodi yang secara kimiawi terkait dengan enzim biologis. (Konstantinou, 2017)

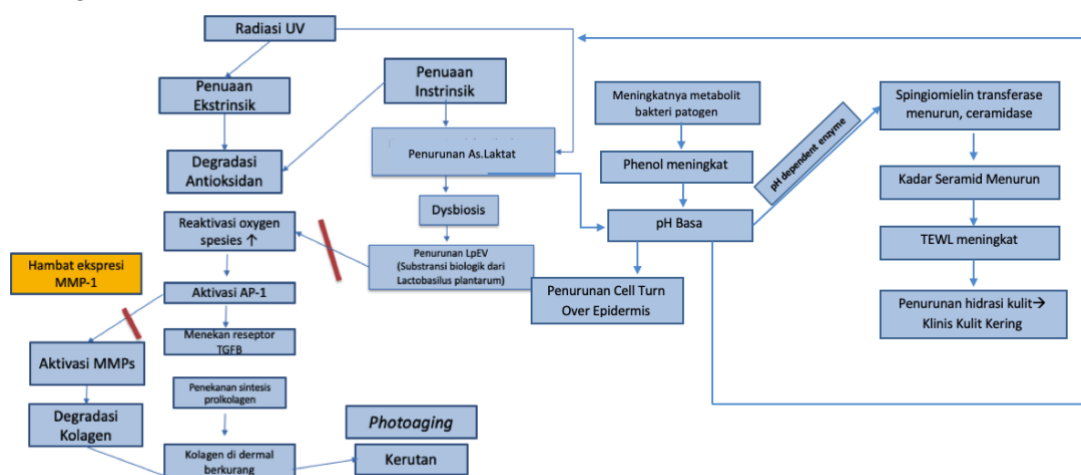
Pada penelitian ini digunakan pemeriksaan ELISA dengan prinsip sandwich pada serumid manusia. Sampel serumid ditambahkan kepada wadah kit yang berisi antibodi serumid sehingga terjadi ikatan antigen antibodi dan kadarnya akan diukur secara otomatis melalui sistem komputasi.

1.2.12 Skin Analyzer

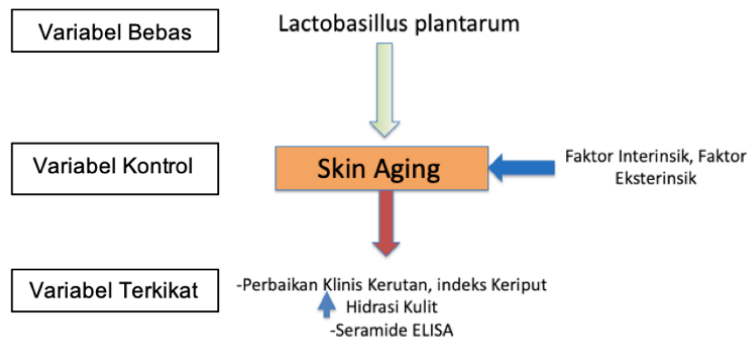
Pada analisis konvensional, diagnosis dilakukan dengan mengandalkan kemampuan pengamatan semata. Hal ini dapat dijadikan diagnosis yang bersifat subjektif dan bergantung pada persepsi para dokter. (Aramo, 2012) Pemeriksaan seperti ini memiliki kekurangan pada sisi analisis secara klinis-instrumental dan tidak adanya rekaman hasil pemeriksaan yang mudah dipahami pasien. *Skin Analyzer* merupakan sebuah perangkat yang dirancang untuk mendiagnosis keadaan pada kulit. (Konstantinou, 2017) *Skin Analyzer* mempunyai sistem terintegrasi untuk mendukung diagnosis dokter yang tidak hanya meliputi lapisan kulit teratas, melainkan juga mampu memperlihatkan sisi lebih dalam dari lapisan kulit. Tambahan rangkaian sensor kamera yang terpasang pada *Skin Analyzer* menampilkan hasil dengan cepat dan akurat. Pada penelitian ini indeks keriput dianalisis menggunakan *Skin Analyzer*. (Aramo, 2012)

Pengukuran keriput dilakukan dengan perangkat *Skin Analyzer* pada lensa perbesaran 10x dan menggunakan lampu sensor biru (Normal). Kamera diletakkan pada permukaan kulit yang akan diukur kemudian tekan tombol capture untuk memfoto dan secara otomatis hasil berupa angka dan kondisi kulit yang didapatkan akan tampil pada layar computer. Pada pengukuran ini, tidak hanya jumlah keriput yang dapat diukur, akan tetapi kedalaman keriput juga dapat terdeteksi dengan alat ukur *Skin Analyzer*. (Aramo, 2012)

1.2.13 Kerangka Teori



1.2.14 Kerangka Konsep



1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka disusun perumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah *Laktobasillus plantarum* topikal dapat memberikan perbaikan indeks keriput sebagai agen anti-aging
2. Apakah *Laktobasillus plantarum* topikal dapat memberikan perbaikan hidrasi kulit sebagai agen anti-aging
3. Apakah *Laktobasillus plantarum* topikal dapat memberikan perbaikan seramid sebagai agen anti-aging

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menilai efektifitas mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobasillus plantarum* sebagai agen anti aging

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menilai perbaikan klinis keriput dan indeks keriput setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobasillus plantarum*
2. Menilai peningkatan hidrasi kulit setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobasillus plantarum*
3. Menilai peningkatan kadar seramid setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobasillus plantarum*

1.5. Hipotesis Penelitian

1. Mikrobiom topikal yang mengandung *Laktobasillus plantarum* memberikan perbaikan klinis keriput dan indeks keriput
2. Mikrobiom topikal yang mengandung *Laktobasillus plantarum* meningkatkan hidrasi kulit
3. Mikrobiom topikal yang mengandung *Laktobasillus plantarum* meningkatkan kadar seramid

1.6. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritik

- Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan sebagai agen anti aging
- Data efektifitas penggunaan mikrobiome sebagai agen anti aging
- Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan sebagai agen anti aging

2. Manfaat aplikatif

- Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat sebagai agen anti aging
- Pasien mendapatkan tambahan obat yang diaplikasikan untuk agen anti aging

3. Manfaat metodologi

- Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.