

# JURNAL PROMOTIF PREVENTIF

## Uji Efek Ekstrak *Collagen Spons Laut (Stylissa flabelliformis)* Terhadap Profil Kulit Mencit

### Assessment of Marine Sponge (*Stylissa flabelliformis*) Collagen Extract Effect on Mice Skin Profile

Anggit Listyacahyani Sunarwidhi\*, Rizqa Fersiyana Deccati, Farreh Alan Maulana, Ni Wayan Putri Utami, Ni Made Amelia Ratnata Dewi

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram

#### Article Info

##### Article History

Received: 12 Aug 2024

Revised: 20 Aug 2024

Accepted: 24 Aug 2024

#### ABSTRACT / ABSTRAK

Indonesia is a country with high biodiversity including its marine biota. Marine sponges are natural resources which could be found in a high amount in Indonesia coast, and it contains various bioactive compounds including collagen which is beneficial for skin health. In this research, an assessment of marine sponge *Stylissa flabelliformis* collagen extract on mice (*Mus musculus L.*) skin profile was performed. The marine sponge was collected from North Lombok Indonesia coast, then the collagen extraction was performed using Tris-HCl Buffer followed by collagen precipitation using acetic acid. The collagen extract was then characterized by using FTIR-Spectroscopy. The effect of the marine sponge collagen extract on the mice skin profile was then assessed for 14 days. The results in this study have shown that *Stylissa flabelliformis* collagen extract was able to increase sebum and moisture content, even though not significantly. Meanwhile, the elasticity and collagen fibers of the mice skin was unaffected. It could be concluded that the topical application of this extract was able to improve the skin moisture profile. Therefore, it could be developed into a natural moisturizer.

**Keywords:** Marine sponge, Collagen, Moisture, Skin Profile

Indonesia merupakan negara dengan biodiversitas tinggi termasuk biota lautnya. Spons laut merupakan sumber alami yang dapat ditemukan dalam jumlah melimpah di perairan Indonesia dan mengandung berbagai komponen bioaktif termasuk *collagen* yang bermanfaat untuk kesehatan kulit. Pada penelitian ini, dilakukan suatu studi efek ekstrak *collagen* dari spons laut *Stylissa flabelliformis* terhadap profil kulit mencit (*Mus musculus L.*). Spons laut tersebut diambil dari perairan Lombok Utara Indonesia kemudian ekstraksi *collagen* dilakukan dengan menggunakan Tris-HCl Buffer diikuti dengan pengendapan *collagen* menggunakan asam asetat. Selanjutnya dilakukan karakterisasi ekstrak *collagen* dengan menggunakan FTIR-Spectroscopy. Studi efek ekstrak *collagen* terhadap profil mencit dilakukan selama 14 hari. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *collagen* spons laut *Stylissa flabelliformis* secara topikal ini dapat meningkatkan kadar minyak (sebum) dan kelembapan kulit (*moisture*), meskipun tidak signifikan. Sedangkan elastisitas kulit dan kandungan *collagen* kulit tidak terpengaruh. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan ekstrak *collagen* ini dapat memperbaiki profil kelembapan kulit, sehingga dapat dikembangkan sebagai pelembap alami.

**Kata kunci:** Spons laut, *Collagen*, Moisture, Profil Kulit

#### Corresponding Author:

Name : Anggit Listyacahyani Sunarwidhi

Affiliate : Mataram University

Address : Jl. Majapahit No. 62, Dasan Agung Baru, Kota Mataram, Prov. Nusa Tenggara Barat

Email : anggit.sunarwidhi@unram.ac.id

## PENDAHULUAN

Kulit adalah organ yang terbesar pada tubuh manusia, sedangkan penggunaan nutrisi maupun pemberian suplemen eksternal dapat mempengaruhi kesehatan kulit (Volmer dkk., 2018). Salah satu komponen penting di dalam kulit adalah *collagen* (Barati dkk., 2020; Zhao dkk., 2021). *Collagen* merupakan komponen dari matrix extracelluler pada jaringan kulit yang dibutuhkan oleh kulit untuk mempertahankan elastisitas kulit yang sangat berkaitan erat dengan proses penuaan (Asserin dkk., 2015; Zhao dkk., 2021). Jaringan *collagen* pada dermis akan menjadi sangat terfragmentasi seiring bertambahnya usia (Varani dkk., 2006). Selain itu, peningkatan usia juga menyebabkan terjadinya peningkatan produksi enzim metalloproteinase yang berperan dalam mendegradasi jaringan *collagen*. Oleh karena itu, jumlah *collagen* di dalam kulit akan berkurang seiring dengan bertambahnya usia (Quan dkk., 2013; Chung dkk., 2001). Faktor-faktor selain usia yang dapat mempengaruhi produksi *collagen* di dalam kulit adalah radiasi polusi, rokok maupun radiasi UV (Farage dkk., 2008). Indonesia merupakan negara dengan tingkat intensitas yang sangat tinggi sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada profil kulit terutama dinding kulit jika tidak ditangani dengan baik. Sehingga upaya-upaya yang dilakukan untuk mengatasi permasalahan ini sangat dibutuhkan.

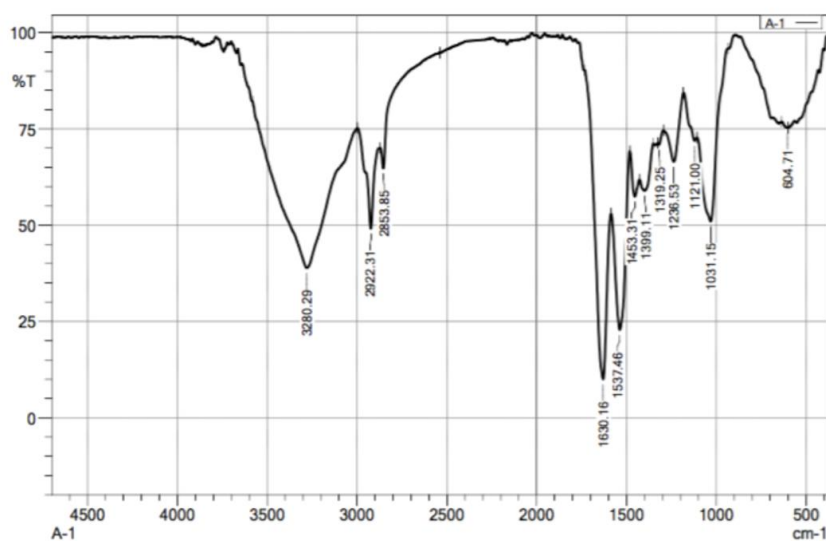
Melihat pentingnya *collagen* dalam menjaga kesehatan kulit, maka penggunaan suplemen *collagen* cukup banyak mendapatkan perhatian. Konsumsi suplementasi yang mengandung *collagen* peptide telah terbukti dapat meningkatkan hidrasi kulit secara signifikan, serta memperlembut kulit dan meningkatkan elastisitas kulit (Asserin et al., 2015). Meskipun *collagen* sudah banyak digunakan namun *collagen* yang terdapat di pasaran banyak berasal dari hewan seperti *bovine* (sapi) dan *porcine* (babi). Penggunaan *collagen* yang bersumber dari *bovine* maupun *porcine* memiliki banyak limitasi seperti adanya kemungkinan terjangkitnya penyakit *encephalopathy spongiform bovine BSE (bovine spongiform encephalopathy)* and *TSE (transmissible spongiform encephalopathy)* (Pallela dkk., 2016). Sehingga diperlukannya suatu alternatif lain sebagai sumber *collagen*. Salah satu sumber alternatif *collagen* adalah dari biota laut, seperti ikan, salmon dan spons laut yang dapat ditemukan di pesisir laut Indonesia.

Indonesia tidak hanya merupakan suatu negara kepulauan terbesar namun juga merupakan negara dengan biodiversitas laut yang paling tinggi di dunia termasuk untuk biota lautnya. Indonesia dikelilingi oleh lautan dan pesisir pantai yang merupakan rumah dari sumber alam yang memiliki potensi farmakologis (Julianti dkk., 2019, Ng and Rahayu, 2020, Efendi, 2019, Swantara dkk., 2007, Trianawati dkk., 2008, Umami, 2019). Spons laut adalah salah satu organisme laut yang berukuran kecil namun memiliki banyak sekali manfaat. Salah satu manfaat spons laut adalah sebagai penghasil *collagen* (Parisi dkk., 2019, Tziveleka dkk., 2017, Barros dkk., 2015, Swatschek dkk., 2002). Hingga saat ini belum banyak dilakukan eksplorasi pemanfaatan *collagen* dari spons laut yang terdapat di Indonesia termasuk yang terdapat di pulau Lombok. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk melihat efek ekstrak *collagen* dari spons laut *Stylissa flabelliformis* yang terdapat di perairan Lombok Utara Indonesia terhadap profil kulit mencit (*Mus musculus L.*) meliputi kadar minyak, kelembapan, elastisitas, dan kadar kolagen kulit.

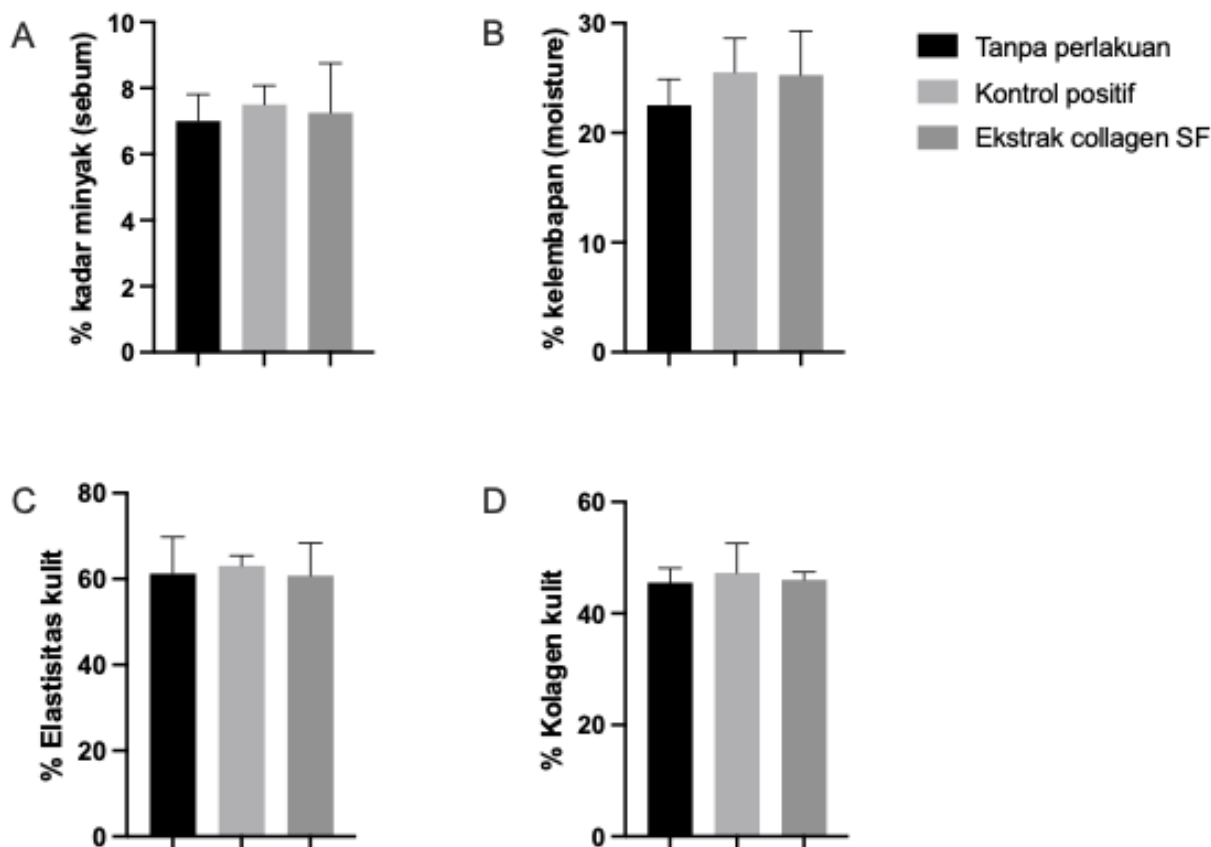
## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Sampel yang digunakan di dalam penelitian ini merupakan spons laut *Stylissa flabelliformis* yang diambil dari Pantai Lombok Utara, Indonesia. Penelitian dilaksanakan di Pusat Unggulan Iptek Biosains dan Bioteknologi (PUIBB) Universitas Mataram. Adapun bahan yang digunakan untuk ekstraksi *collagen* di dalam penelitian ini adalah Tris-HCl Buffer, NaOH, dan asam asetat. Ekstraksi *collagen* spons laut *Stylissa flabelliformis* dilakukan dengan menggunakan 250 ml 100mM Tris-HCl Buffer, kemudian pH diatur menjadi basa menggunakan NaOH diikuti dengan pengadukan secara kontinyu pada suhu ruang selama 24 jam. Selanjutnya dilakukan pengendapan pellet dengan menggunakan proses sentrifugasi dengan kecepatan 5000g selama 5 menit yang diikuti dengan penambahan asam asetat pada supernatan hingga pH menjadi 4. Supernatan yang didapatkan kemudian disaring dan dikeringkan. Karakterisasi ekstrak *collagen* spons laut ini dilakukan dengan menggunakan *Fourier Transform Infrared (FTIR)-Spectroscopy*. Sedangkan untuk studi *in vivo* efek ekstrak *collagen Stylissa flabelliformis* pada profil kulit dilakukan terhadap hewan uji mencit *Mus musculus L*. Penelitian ini telah mendapatkan ijin etik penelitian dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram dengan nomor ijin etik: No.252/UN18.F7/ETIK/2021. Mencit dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok kontrol positif (diberi perlakuan *collagen* komersial), dan kelompok perlakuan ekstrak *collagen* spons laut *Stylissa flabelliformis*. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor hewan mencit. Kulit mencit dicukur dengan krim penghilang bulu yaitu Veet-cream, dan mencit diberi perlakuan secara topikal setiap hari selama 14 hari. Pada hari ke-14 setelah perlakuan, dilakukan pengamatan profil kulit mencit meliputi kadar minyak kulit (sebum), elastisitas kulit, kelembapan kulit (*moisture*) dan kadar *collagen* kulit dengan menggunakan alat *Skin Analyzer*.

## HASIL



**Gambar 1.** Hasil karakterisasi ekstrak *collagen* spons laut *Stylissa flabelliformis* dengan *FTIR-Spectroscopy*.



**Gambar 2.** Efek perlakuan ekstrak *collagen* spons laut *Stylissa flabelliformis* terhadap profil kulit mencit *Mus musculus L.*: (A) % kadar minyak (sebum), (B) % kelembapan (*moisture*), (C) % elastisitas kulit, dan (D) % kolagen kulit

## PEMBAHASAN

Spons laut *Stylissa flabelliformis* yang diteliti di dalam penelitian ini diambil di perairan laut Lombok Utara, Nusa Tenggara Barat, Indonesia, dikarenakan pada lokasi tersebut spons laut ini dapat ditemukan dalam jumlah yang melimpah dan belum dimanfaatkan secara maksimal. Spons laut yang dikumpulkan tersebut berwarna kuning dan memiliki tekstur berpori seperti spons laut pada umumnya. Spons laut yang telah dikoleksi kemudian dicuci dengan air garam bersih untuk membersihkan debris-debris yang menempel. Spons laut yang telah bersih tersebut kemudian diekstraksi *collagennya* dan hasil ekstrak *collagen* tersebut kemudian dianalisis dan dikarakterisasi dengan menggunakan alat *FTIR-Spectroscopy*. Karakterisasi dengan menggunakan *FTIR-Spectroscopy* dilakukan untuk memastikan bahwa di dalam ekstrak tersebut terdapat *collagen* berdasarkan analisis gugus fungsinya. Prinsip dari metode *FTIR-Spectroscopy* adalah suatu metode yang mengidentifikasi gugus fungsional suatu senyawa berdasarkan adanya interaksi antara senyawa dengan radiasi elektromagnetik sehingga dihasilkan getaran dari gugus fungsional pada senyawa tersebut (Cooper & Knutson., 1995; Moros, dkk., 2010) Kolagen memiliki 5 daerah serapan gugus fungsional khas yaitu amida A ( $3400-3440\text{ cm}^{-1}$ ) (Singh., dkk., 2011), amida B ( $2935-2915\text{ cm}^{-1}$ ) (Singh., dkk., 2011), amida I ( $1690-1600\text{ cm}^{-1}$ ), amida II ( $1575-1480\text{ cm}^{-1}$ ), dan amida III ( $1301-1229\text{ cm}^{-1}$ ) (Kong & Yu., 2007). Hasil analisis *FTIR-Spectroscopy* terdapat pada Gambar 1, dan terlihat bahwa di dalam sampel ekstrak *collagen* spons laut *Stylissa flabelliformis* memiliki serapan pada gugus amida A pada  $3280.29\text{ cm}^{-1}$ , amida B pada  $2922\text{ cm}^{-1}$ , amida I pada  $1630,16\text{ cm}^{-1}$ , amida II pada  $1537$

cm<sup>-1</sup>, dan amida III 1236.53 cm<sup>-1</sup>. Sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak mengandung *collagen*.

Studi in vivo efek ekstrak *collagen* spons laut *Stylissa flabelliformis* selanjutnya dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak *collagen* spons laut terhadap profil kulit mencit jantan putih *Mus musculus L.* Mencit yang digunakan di dalam penelitian ini adalah mencit dengan umur 8 minggu pada awal percobaan. Hewan uji yang telah diaklimatisasi selama 1 minggu kemudian dihilangkan bulu pada punggungnya dengan menggunakan krim penghilang bulu. Selanjutnya diberikan perlakuan selama 14 hari. Gambar 2 menunjukkan hasil pengamatan pengaruh ekstrak *collagen* terhadap profil kulit mencit, yaitu didapatkan bahwa perlakuan topikal ekstrak tersebut mampu mempengaruhi profil kulit dengan adanya peningkatan kadar minyak kulit (sebum) dan kadar kelembapan kulit (*moisture*) meskipun tidak signifikan. Sedangkan perlakuan ekstrak ini tidak dapat mempengaruhi elastisitas maupun kadar *collagen* kulit mencit. Hal ini seperti penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa *collagen* yang diisolasi dari spons laut *Chondrosia reniformis* Nardo mampu meningkatkan kelembapan kulit, tetapi peningkatannya tidak signifikan. Namun yang berbeda dari hasil penelitian ini adalah *collagen* dari spons laut *Chondrosia reniformis* Nardo mampu meningkatkan sebum dan lipid kulit secara signifikan (Swatschek dkk., 2002). Perbedaan hasil yang didapatkan ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa hal seperti pada penelitian tersebut digunakan spesies spons laut yang berbeda dan penelitian tersebut dilakukan pada subjek uji manusia bukan pada hewan mencit *Mus musculus L.*

*Collagen* mampu meningkatkan kelembapan (*moisture*) kulit dikarenakan *collagen* dapat mengadsorpsi dan meretensi *moist* di dalam kulit, baik kulit normal maupun kulit yang telah rusak akibat paparan UV. Mekanisme aksi *collagen* ini berkaitan dengan kemampuannya dalam meningkatkan immunitas kulit, mereduksi kehilangan *moist* maupun lipid, mempromosi terjadinya efek anti-oksidan, dan menghambat peningkatan glikosaminoglikan (Huo dkk., 2012). Oleh sebab itu, *collagen* dari spons laut berpotensi untuk dikembangkan sebagai pelembap alami yang sangat berguna di dalam menjaga kesehatan kulit maupun untuk terapi penyakit kulit yang berkaitan dengan rendahnya *moist* dan rusaknya barrier kulit seperti xeroderma, eczema, dan atopik dermatitis (Summer Jr., dkk., 2006; LODeN dkk., 2010; Giam dkk., 2016; Purnamawati, dkk., 2017). Selain sebagai pelembap kulit, *moisturizer* juga dapat memiliki peran lainnya di dalam kulit seperti sebagai anti-inflamasi, anti-pruritik, anti-mitotik, dan agen penyembuh luka (Purnamawati dkk., 2017).

## KESIMPULAN DAN SARAN

Data yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan bahwa spons laut yang dapat ditemukan di Perairan Lombok Utara Indonesia memiliki manfaat bagi kesehatan kulit. Analisis dengan *FTIR-Spectroscopy* menunjukkan bahwa ekstrak spons laut *Stylissa flabelliformis* mengandung *collagen* dan uji in vivo menunjukkan bahwa aplikasi topikal dari ekstrak *collagen* ini dapat meningkatkan kadar minyak (sebum) dan *moisture* kulit mencit (*Mus musculus L.*), namun tidak berpengaruh pada elastisitas maupun kadar *collagen* kulit. Sehingga ekstrak *collagen Stylissa flabelliformis* ini dapat dikembangkan menjadi *moisturizer* alami dimana diperlukannya suatu upaya optimasi pengembangan formula dari ekstrak *collagen* ini agar dapat meningkatkan efektifitasnya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Universitas Mataram yang telah mendanai penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Asserin, J., Lati, E., Shioya, T. & Prawitt, J., 2015. The effect of oral *collagen* peptide supplementation on skin moisture and the dermal *collagen* network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *Journal of cosmetic dermatology*, 14(4), pp.291-301.
- Barati, M., Jabbari, M., Navekar, R., Farahmand, F., Zeinalian, R., Salehi-Sahlabadi, A., Abbaszadeh, N., Mokari-Yamchi, A. & Davoodi, S.H., 2020. *Collagen* supplementation for skin health: A mechanistic systematic review. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(11), pp.2820-2829.
- Barros, A.A., Aroso, I.M., Silva, T.H., Mano, J.F., Duarte, A.R.C. & Reis, R.L., 2015. Water and carbon dioxide: Green solvents for the extraction of *collagen*/gelatin from marine sponges. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 3(2), pp.254-260.
- Chung, J.H., Seo, J.Y., Choi, H.R., Lee, M.K., Youn, C.S., Rhie, G.E., Cho, K.H., Kim, K.H., Park, K.C. & Eun, H.C., 2001. Modulation of skin *collagen* metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 117(5), pp.1218-1224.
- Cooper, E.A. & Knutson, K., 1995. Fourier transform infrared spectroscopy investigations of protein structure. *Physical methods to characterize pharmaceutical proteins*, pp.101-143.
- Efendi, H.T., 2019. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Aseton Sponge Petrosia Sp. Asal Perairan Lombok. *Orbital Chemistry Journal*, 1(2), pp.79-83.
- Farage, M.A., Miller, K.W., Elsner, P. & Maibach, H.I., 2008. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International journal of cosmetic science*, 30(2), pp.87-95.
- Giam, Y.C., Hebert, A.A., Dizon, M.V., Van Bever, H., Tiongco-Recto, M., Kim, K.H., Soebono, H., Munasir, Z., Diana, I.A. & Luk, D.C.K., 2016. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pacific Allergy*, 6(2), pp.120-128.
- Hou, H., Li, B., Zhang, Z., Xue, C., Yu, G., Wang, J., Bao, Y., Bu, L., Sun, J., Peng, Z. & Su, S., 2012. Moisture absorption and retention properties, and activity in alleviating skin photodamage of *collagen* polypeptide from marine fish skin. *Food Chemistry*, 135(3), pp.1432-1439.
- Julianti, E., Singgih, M., Ikram, M.R., Naufal, A., Putra, M.Y. & Hadi, T.A., 2019, October. Antimicrobial activity of fungi isolated from the marine sponges collected from Sekotong Beach Lombok, Indonesia. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 339, No. 1, p. 012058). IOP Publishing.
- Kong, J. & Yu, S., 2007. Fourier transform infrared spectroscopic analysis of protein secondary structures. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 39(8), pp.549-559.
- LODÉN, M., WIRÉN, K., Smerud, K., Meland, N., HØNNÅS, H., MØRK, G., Lützw-Holm, C., Funk, J. & Meding, B., 2010. Treatment with a barrier-strengthening moisturizer prevents relapse of hand-eczema. An open, randomized, prospective, parallel group study. *Acta dermato-venereologica*, 90(6), pp.602-606.
- Moros, J., Garrigues, S. & de la Guardia, M., 2010. Vibrational spectroscopy provides a green tool for multi-component analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 29(7), pp.578-591.
- Ng, P.K. dan Rahayu, D.L., 2020. A new genus and species of pilumnid crab (Decapoda: Brachyura: Pilumnidae) symbiotic with the sponge *Callyspongia Duchassaing* & Michelotti, 1864 (Porifera: Demospongiae: Callyspongiidae) from Lombok, Indonesia;

- the identity of *Pseudactumnus pestae*; and a review of symbiosis in the Pilumnidae. *The Journal of Crustacean Biology*, 40(6), pp.918-932.
- Pallela, R., Ehrlich, H. & Bhatnagar, I., 2016. Biomedical applications of marine sponge *collagens*. *Marine Sponges: Chemicobiological and Biomedical Applications*, pp.373-381.
- Parisi, J.R., Fernandes, K.R., Avanzi, I.R., Dorileo, B.P., Santana, A.D.F., Andrade, A.L., Gabbai-Armelin, P.R., Fortulan, C.A., Trichês, E.D.S., Granito, R.N. & Renno, A.C.M., 2019. Incorporation of *collagen* from marine sponges (spongin) into hydroxyapatite samples: characterization and in vitro biological evaluation. *Marine Biotechnology*, 21, pp.30-37.
- Purnamawati, S., Indrastuti, N., Danarti, R. & Saefudin, T., 2017. The role of moisturizers in addressing various kinds of dermatitis: a review. *Clinical medicine & research*, 15(3-4), pp.75-87.
- Singh, P., Benjakul, S., Maqsood, S. & Kishimura, H., 2011. Isolation and characterisation of *collagen* extracted from the skin of striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*). *Food chemistry*, 124(1), pp.97-105.
- Quan, T., Little, E., Quan, H., Voorhees, J.J. & Fisher, G.J., 2013. Elevated matrix metalloproteinases and *collagen* fragmentation in photodamaged human skin: impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function. *The Journal of investigative dermatology*, 133(5), p.1362.
- Swantara, I.M.D., Supriyono, A. & Trinoviani, M., 2007. Isolasi dan identifikasi senyawa toksik pada spons dari perairan Gili Sulat-Lombok. *J. Kimia*, 1(2), pp.67-69.
- Swatschek, D., Schatton, W., Kellermann, J., Müller, W.E. & Kreuter, J., 2002. Marine sponge *collagen*: isolation, characterization and effects on the skin parameters surface-pH, moisture and sebum. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 53(1), pp.107-113.
- Summey Jr, B.T. & Yosipovitch, G., 2006. 12 Itch Associated with Dryness of the Skin: the Pathophysiology and Influence of Moisturizers. *Dry Skin and Moisturizers*, p.127.
- Trianawati, M.L., Suhartono, M.T., Syah, D. & Chasanah, E., 2008. Silica, a polymerized silicon dioxide, is widely used as raw materials for food industries, such as food packaging, filter agent, biomarkers and biosensor for various analysis. In biological sistem such as sponge, the formation of silica structure was directed by protein known as silicatein. The aims of this research were to extract silicatein-like protein isolated from sponge live surrounding the Nias and Lombok seacost Indonesia and to study their activity to polymerize tetraethoxyorthosilicate (TEOS .... In *Forum Pasca Sarjana* (Vol. 31, No. 2).
- Tziveleka, L.A., Ioannou, E., Tsiourvas, D., Berillis, P., Foufa, E. & Roussis, V., 2017. *Collagen* from the marine sponges *Axinella cannabina* and *Suberites carnosus*: Isolation and morphological, biochemical, and biophysical characterization. *Marine drugs*, 15(6), p.152.
- Umami, S.S., 2019. Karakterisasi Bakteri Symbion Spons Penghasil Enzim Protease dari Perairan Sekotong Lombok Barat. *Celebes Biodiversitas*, 2(2), pp.22-31.
- Varani, J., Dame, M.K., Rittie, L., Fligel, S.E., Kang, S., Fisher, G.J. & Voorhees, J.J., 2006. Decreased *collagen* production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *The American journal of pathology*, 168(6), pp.1861-1868.

Vollmer, D.L., West, V.A. & Lephart, E.D., 2018. Enhancing skin health: By oral administration of natural compounds and minerals with implications to the dermal microbiome. *International journal of molecular sciences*, 19(10), p.3059.

Zhao, X., Zhang, X. & Liu, D., 2021. *Collagen* peptides and the related synthetic peptides: A review on improving skin health. *Journal of Functional Foods*, 86, p.104680.