

Perkembangan Terkini Proses Penuaan Kulit

**Natalia Rania Sutanto, Shannaz Nadia Yusharyahya, Hanny Nilasari, Lili Legiawati,
 Rinadewi Astriningrum, Eyleny Meisyah Fitri**

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto
 Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia
 Alamat Korespondensi: nr_sutanto@yahoo.com

Abstrak

Penuaan kulit merupakan fenomena biologis yang tidak dapat dihindari oleh manusia. Mekanisme yang mendasari penuaan kulit selalu berkembang sehingga penting untuk mengetahui mekanisme molekular terbaru, serta perubahan yang terjadi akibat penuaan agar klinisi dapat menentukan tata laksana yang tepat untuk mencegah dan mengobati penuaan kulit. Terdapat dua faktor yang berperan dalam terjadinya penuaan kulit, yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik adalah genetik, metabolisme sel, dan perubahan hormonal. Selain itu, terdapat faktor ekstrinsik seperti radiasi ultraviolet, inframerah, dan karsinogen lingkungan yang turut berperan pada penuaan kulit. Pemendekan telomer, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, radiasi ultraviolet dan inframerah, peranan polusi udara dan rokok, peranan *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), kerusakan *deoxyribo nucleic acid* (DNA), *cellular senescence*, perubahan hormon, pengaruh mikrobiota, vitamin D, akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs), serta *inflammaging* memegang peranan penting dalam proses penuaan. Proses penuaan tersebut menyebabkan penurunan fungsi dan kapasitas kulit secara progresif yang berpuncak pada gangguan fungsi kulit dan kerentanan terhadap penyakit.

Kata Kunci: *aryl hydrocarbon receptor*, *inflammaging*, mikrobiota, penuaan kulit, vitamin D

An Update on Skin Aging Process

Abstract

Skin aging is a biological phenomenon that cannot be avoided in a human's life. The mechanisms causing skin aging are constantly evolving, so it is important for clinicians to know the latest molecular mechanisms and changes that occur due to aging in order to determine the appropriate management to prevent and treat skin aging. Two factors play an important role in the mechanisms of skin aging, namely intrinsic and extrinsic factors. Intrinsic factors can be in the form of genetics, cell metabolism, and hormonal changes. On the other hand, extrinsic factors are ultraviolet radiation, infrared, and environmental carcinogens that also contribute to skin aging. Telomere shortening, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, the role of aryl hydrocarbon receptor (AhR), deoxyribo nucleic acid (DNA) damage, cellular senescence, hormonal changes, microbiome, vitamin D, accumulation of advanced glycation end products (AGEs), and inflammaging also play important role in aging process. This aging process causes a progressive loss in skin function and capacity, resulting in impaired skin function and susceptibility to disease.

Keywords: *aryl hydrocarbon receptor*, *inflammaging*, *microbiome*, *skin aging*, *vitamin D*

Pendahuluan

Kulit merupakan organ terbesar dan terluar pada manusia yang memiliki berbagai fungsi, salah satunya sebagai organ proteksi yang memiliki kontak langsung dengan lingkungan eksternal, sehingga dapat digunakan sebagai indikator penuaan.¹ Penuaan kulit merupakan fenomena biologis yang tidak dapat dihindari dari kehidupan

manusia. Terjadi penurunan fungsi dan kapasitas kulit secara progresif seiring dengan bertambahnya usia yang berpuncak pada gangguan fungsi kulit dan kerentanan terhadap penyakit.²

Terdapat dua faktor yang berperan dalam terjadinya penuaan kulit, yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik antara lain genetik, metabolisme sel, dan hormonal.³ Penuaan akibat faktor intrinsik adalah proses fisiologis yang tidak

How to Cite :

Sutanto, N. R., Yusharyahya, S. N., Nilasari, H., Legiawati, L., Astriningrum, R., Fitri, E. M. Perkembangan Terkini Proses Penuaan Kulit. J Kdokt Meditek, 2023; 29(1), 98-108. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2455/version/2447> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v29i1.2455>

terhindarkan, menyebabkan kulit menjadi tipis, kering, munculnya kerutan halus, dan atrofi dermal secara bertahap.⁴ Faktor ekstrinsik antara lain radiasi ultraviolet (UV), inframerah, status gizi yang buruk, serta karsinogen lingkungan seperti polusi udara dan rokok.³ Penuaan akibat faktor ekstrinsik mengakibatkan terjadinya penuaan kulit dini, kerutan kasar, hilangnya elastisitas dan kelenturan, serta tekstur kulit menjadi tidak rata. Paparan jangka panjang radiasi UV adalah faktor utama penuaan kulit ekstrinsik dikenal sebagai *photoaging*.⁴

Faktor intrinsik dan ekstrinsik bekerja secara sinergis untuk menginduksi perubahan struktur dan fungsi kulit yang dapat bermanifestasi klinis sebagai eritema, hiperpigmentasi, telangiectasia, kulit kering atau kendur, kerutan kasar, perubahan tekstur kulit, atau kanker kulit. Penuaan kulit dapat menyebabkan munculnya kekhawatiran tentang penampilan fisik yang memengaruhi interaksi pribadi, fungsi pekerjaan, dan kepercayaan diri.⁵ Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai berbagai proses penuaan kulit serta patofisiologi perubahan yang terjadi pada setiap lapisan kulit, sehingga dapat membantu klinisi dalam memahami dan menentukan tata laksana yang tepat untuk mencegah dan mengobati berbagai kondisi serta penyakit terkait penuaan kulit.

Proses Penuaan Kulit

Saat ini terdapat berbagai teori proses penuaan kulit, baik yang dipengaruhi oleh faktor intrinsik, ekstrinsik, dan campuran keduanya. Pemendekan telomer, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, kerusakan DNA dan DNA *repair*, *cellular senescence*, perubahan hormon, akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs), radiasi UV dan inframerah, serta peranan karsinogen lingkungan sudah terbukti berperan dalam penuaan kulit. Saat ini adanya perubahan mikrobiota, pengaruh vitamin D, peranan *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), dan *inflammaging* juga turut berperan dalam penuaan kulit.

Pemendekan Telomer

Telomer merupakan pengulangan *deoxyribo nucleic acid* (DNA) heksanukleotida yang terdiri dari asam amino TTAGGG yang terletak di ujung kromosom.^{6,7} Telomer berfungsi untuk melindungi informasi genetik dengan menjaga stabilitas kromosom dari degradasi, rekombinasi, dan fusi selama pembelahan seluler.^{3,7,8} Proliferasi sel diikuti dengan pemendekan kromosom progresif

dari struktur telomer yang berbanding terbalik dengan usia fisiologis individu. Pemendekan telomer akan menyebabkan hilangnya fungsi fisiologis dan mencetuskan apoptosis, sehingga menjadi penanda biologis untuk penuaan sel. Telomerase merupakan sebuah enzim yang berfungsi menambah sekuens asam amino pada ujung kromosom dan memiliki peranan yang sangat penting pada manusia untuk menjaga penuaan kulit dan proses pembentukan sel kanker.^{6,9}

Stres Oksidatif

Reactive oxygen species (ROS) adalah senyawa oksigen reaktif dan produk sekunder metabolisme aerobik, bersifat tidak stabil karena memiliki elektron tidak berpasangan di orbit terluar. Senyawa tersebut menarik elektron dari molekul sekitarnya untuk melengkapi elektron di orbit terluar dan menghasilkan reaksi berantai radikal bebas yang sangat berbahaya. Ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan dapat disebabkan oleh produksi ROS yang meningkat atau berkurangnya produksi antioksidan yang menjadi kontributor terbesar proses penuaan.³

Berbagai sumber dapat memproduksi ROS, termasuk rantai transpor elektron mitokondria, protein terlokalisasi peroksisom, retikulum endoplasma, serta enzim seperti siklooksigenase, lipoksigenase, xanthin oksidase, dan *nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). Dalam kondisi normal tanpa ligan, aktivitas reseptor tirosin kinase (RTK) pada permukaan sel dihambat oleh *receptor protein tyrosine phosphatases* (RPTPs), yang mendefosforilasi RTK. Namun, akibat pajanan UV, kromofor seluler menyerap energi dan menjadi tereksitasi sehingga menghasilkan produk oksidasi dan ROS.⁴

Senyawa ROS menghambat aktivitas RPTPs dengan mengikat sistein di situs katalitik RPTPs28, meningkatkan RTK terfosforilasi dan memicu penurunan berbagai sinyal termasuk aktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) serta faktor transkripsi *activator protein-1* (AP-1). NF- κ B dan AP-1 yang teraktivasi akan menekan produksi kolagen dan meningkatkan transkripsi gen *matrix metalloproteinases* (MMPs), yang mengakibatkan penurunan kadar kolagen pada kulit yang mengalami penuaan.⁴ Peningkatan produksi ROS mengaktifkan jalur MAPK yang merangsang produksi AP-1. Proses transkripsi AP-1 mengatur MMPs yang menentukan komposisi dan jumlah matriks ekstraseluler di dermis.

Stres oksidatif dan ROS menyebabkan kerusakan DNA, termasuk oksidasi asam nukleat, protein, lipid, dan organel seluler lainnya seperti mitokondria. Keduanya juga mengganggu proses komunikasi antar sel, merangsang apoptosis, mengubah matriks ekstraseluler yang mengakibatkan kerusakan dan penuaan jaringan, serta terlibat pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan penuaan.¹⁰

Disfungsi Mitokondria

Mitokondria tidak hanya merupakan sumber utama ROS intraseluler, tetapi juga menjadi target utama stres oksidatif.¹¹ Lokasi DNA mitokondria (mtDNA) dekat dengan pembentukan O₂ menyebabkan mtDNA rentan terhadap kerusakan akibat ROS. Senyawa ROS dapat merusak DNA secara langsung dengan menyerang komponen basa purin (adenin, guanin), basa pirimidin (sitosin, timin), atau gula deoksiribosa. Kerusakan DNA berupa putusannya rantai atau modifikasi kimiawi pada susunan basa atau gula deoksiribosa mengakibatkan siklus sel terhenti.³

Mutasi mtDNA, termasuk delesi dan mutasi titik, terakumulasi di kulit selama penuaan dan setelah pajanan UV. Kerusakan mtDNA dapat meningkatkan produksi ROS mitokondria, sehingga dapat menyebabkan penuaan dini, termasuk pembentukan kerutan dan kerontokan rambut.¹ Selain itu terjadi juga apoptosis yang ditandai dengan berkurangnya sel keratinosit, sel Langerhans, sel mast, dan fibroblas.

Radiasi UV

Spektrum cahaya matahari yang mencapai permukaan bumi dibagi berdasarkan panjang gelombang, yaitu UVC dengan panjang 100-290 nm, UVB dengan panjang 290-320 nm, dan UVA dengan panjang 320-400 nm. Sinar UVC merupakan sinar UV yang memiliki energi paling kuat dan toksik, namun tersaring oleh ozon sehingga tidak mencapai permukaan bumi. Sinar UVA merupakan sinar UV terbanyak yang mencapai bumi, yakni mencapai 95% dari total UV, sedangkan UVB adalah 4-5%. Sinar UVA memiliki energi yang lebih lemah dibandingkan dengan UVB, namun dapat berpenetrasi lebih dalam mencapai dermis sehingga menyebabkan kerusakan kulit yang lebih dalam. UVB hanya berpenetrasi sampai lapisan epidermis dan dapat menyebabkan terjadinya eritema akibat terbakar sinar matahari dan mutasi di keratinosit.^{3,10}

Sekitar 50% kerusakan kulit akibat sinar UV disebabkan oleh pembentukan ROS, sedangkan sebagian lainnya disebabkan oleh kerusakan seluler secara langsung. Sinar UV akan diabsorpsi oleh kromofor seluler yaitu DNA, asam nukleat, asam urokanat, asam amino aromatik triptofan, dan tirosin, serta molekul endogen penyerap UV lainnya, misalnya kuinon, flavin, dan porfirin. Hal ini menyebabkan kerusakan kromofor secara langsung atau sebagai *photosensitizer* pembentukan ROS. Senyawa tersebut menyebabkan kerusakan pada protein seluler, lipid, asam nukleat, membran sel, dan organel sel seperti mitokondria.¹⁰

Sinar UVB secara langsung diserap oleh DNA pada sel di epidermis yang menyebabkan mutasi DNA, antara lain dimer siklobutan pirimidin dan *pyrimidine cross-linked dimers*. Sinar UVA menyebabkan kerusakan DNA melalui oksidasi guanin menjadi 8-hidroksiguanin yang menghasilkan 8-oksoguanin (8oG). Adanya DNA yang rusak menyebabkan pemberhentian produksi *ribonucleic acid* (RNA) dan mengaktifasi protein p53 yang menginduksi apoptosis keratinosit di epidermis. Namun, pajanan UV yang berkepanjangan dapat menekan proses apoptosis yang dimediasi p53 sehingga mengakibatkan akumulasi sel yang rusak dan inisiasi mutagenesis dan fotokarsinogenesis.¹⁰

Radiasi Inframerah

Radiasi inframerah (IR) terdiri dari panjang gelombang dari 800 nm hingga 1 mm, diklasifikasikan menjadi 3, yaitu IR-A (700-1400 nm), IR-B (1400-3000 nm), dan IR-C (3000 nm-1 mm).¹⁰ Setengah dari energi matahari yang mencapai permukaan bumi merupakan IR, sehingga IR dianggap memiliki efek biologis yang signifikan pada kulit manusia. Radiasi IR-B dan IR-C tidak berpenetrasi jauh ke dalam kulit, tetapi dapat menyebabkan peningkatan suhu kulit. Radiasi IR-A memiliki energi tinggi dan dapat berpenetrasi mencapai dermis dan lapisan subkutan.

Tipe kulit juga memengaruhi efek dari radiasi IR-A. Kulit dengan pigmen sedikit sangatlah rentan terhadap IR-A, terjadi penurunan sintesis kolagen dan peningkatan ekspresi MMP-1 dan MMP-3. Kulit dengan pigmen banyak memiliki efek minimal pada kolagen dan MMPs, tetapi menunjukkan stimulasi produksi melanin. Radiasi IR dapat menginduksi angiogenesis dan menyebabkan infiltrasi sel inflamasi, mengganggu matriks ekstraseluler dermal dengan menginduksi

MMPs, dan mengubah protein struktural dermal dengan menurunkan sintesis kolagen, sehingga berkontribusi pada penuaan kulit dini. Terjadi peningkatan regulasi ekspresi mRNA MMP-1 sebanyak 3-4 kali lipat pada kulit yang terpajan IR-A.¹⁰

Peranan Karsinogen Lingkungan (Polusi Udara dan Rokok)

Pajanan bahan kimia dan polusi udara merupakan salah satu masalah kesehatan lingkungan utama dan juga terkait dengan peningkatan risiko penuaan kulit ekstrinsik, terutama dalam bentuk kelainan pigmentasi dan kerutan. Polutan udara yang telah dikaitkan dengan penuaan kulit adalah *traffic-related particulate matter* (PM), jelaga (partikel knalpot diesel), gas seperti nitrogen dioksida (NO₂), dan rokok.¹²

Pengolesan campuran knalpot diesel terstandar internasional pada model kulit *ex vivo* manusia dapat menyebabkan peningkatan pigmentasi kulit, bergantung pada waktu dan dosis. Efek pigmentasi ini disebabkan oleh peningkatan sintesis melanin di kulit yang diinduksi oleh stres oksidatif, diikuti oleh kerusakan DNA oksidatif, dan aktivasi jalur pensinyalan p53 di kulit.¹³ Hidrokarbon aromatik polisiklik yang terkandung dalam polusi udara dan ekstrak tembakau bersifat lipofilik, sehingga dapat menembus barier kulit, dan merupakan efektor utama yang memicu jalur sinyal AhR. Aktivasi jalur AhR menyebabkan peningkatan ekspresi MMP-1 dalam keratinosit dan melanogenesis melalui peningkatan aktivitas enzim tirosinase dalam melanosit.⁷

Peranan AhR

Rokok dan pajanan UV dapat mencetuskan jalur AhR, sebuah faktor transkripsi yang diekspresikan di semua sel kulit dan diaktifkan oleh berbagai stresor lingkungan.¹⁴ Diketahui AhR atau dikenal juga dengan *dioxin receptor* terlibat dalam perkembangan *regulatory T cells* (Treg), meregulasi diferensiasi sel B, meningkatkan melanogenesis, serta berperan sebagai antioksidan kulit dengan mengurangi ROS.^{11,15,16} Dalam keadaan normal AhR ditemukan dalam sitoplasma dalam bentuk inaktif, terikat pada beberapa *co-chaperones*. Setelah pengikatan dengan ligan, *chaperones* akan berdisosiasi dan menyebabkan translokasi AhR ke dalam nukleus dan bergabung dengan *AhR nuclear translocator* (ARNT) sehingga menyebabkan transkripsi gen AhR.¹¹

Pada kulit yang sehat, jalur AhR berkontribusi dalam diferensiasi keratinosit, fungsi barier kulit, meningkatkan pigmentasi kulit, dan memediasi stres oksidatif.¹⁷ Diketahui AhR juga berperan dalam mempertahankan homeostasis mitokondria dari stres oksidatif dengan mengurangi ROS, menstabilkan potensi membran mitokondria, dan melindungi fibroblas paru manusia terhadap kerusakan oksidatif akibat ekstrak tembakau. Jalur AhR berperan penting dalam mempertahankan integritas kulit dan beradaptasi dengan situasi stres akut. Jalur sinyal AhR merupakan mekanisme kunci dari biogenesis mitokondria dalam melanosit yang bertahan melawan kerusakan oksidatif.¹¹ Sebaliknya, aktivasi kronis dan gangguan sinyal AhR pada kulit akan berkontribusi terhadap penuaan dini dan perkembangan neoplasma dengan memengaruhi metabolisme, *remodelling* matriks ekstraseluler, inflamasi, pigmentasi, memperlambat DNA *repair*, dan apoptosis.

Kerusakan DNA dan DNA Repair

Kulit yang secara terus-menerus terpajan sinar UV akan mengalami kerusakan dan mutasi DNA sehingga menyebabkan terjadinya penuaan dini atau karsinogenesis.³ Ketika DNA menyerap foton dari UVB, terjadi penataan ulang struktur nukleotida yang mengakibatkan defek rantai DNA. Akumulasi mutasi somatik dan lesi kerusakan DNA akan mendorong proses penuaan. Sel memiliki mekanisme perbaikan DNA untuk menghilangkan segmen yang rusak terutama melalui jalur perbaikan eksisi nukleotida selama fase G1 dan G2. Jika hal ini tidak terjadi, maka sel akan mengalami apoptosis untuk melindungi organisme dari potensi transformasi kanker.

Kemampuan perbaikan DNA menurun disertai dengan akumulasi kerusakan DNA dalam genom seiring dengan bertambahnya usia.¹⁸ Hal ini mengakibatkan ketidakstabilan kromosom, penghentian pertumbuhan sel, apoptosis, serta peradangan kulit kronis yang disebabkan oleh stres oksidatif. Banyak penelitian memberikan bukti konsisten bahwa penggunaan tabir surya dapat mencegah kerusakan DNA *in vivo*, serta melindungi kulit dari karsinoma sel skuamosa dan melanoma. Hasil ini membuktikan bahwa terdapat efek destruktif radiasi UV pada rantai DNA.⁴

Cellular Senescence

Cellular senescence ditandai dengan terjadinya penghentian siklus sel, *senescence-associated secretory phenotype* (SASP),

metabolisme yang tidak teratur, dan kerusakan makromolekul.¹⁹ Terdapat perbedaan antara penuaan (*aging*) dan *cellular senescence*, walaupun keduanya berkaitan satu sama lain. Penuaan diartikan sebagai proses degenerasi jaringan atau organ yang disebabkan oleh akumulasi kerusakan dalam suatu periode, sedangkan *cellular senescence* dapat terjadi kapan saja di bawah kondisi stres tertentu, dan berperan dalam proses penyembuhan luka dan inhibisi tumor.

Sel yang mengalami *cellular senescence* akan menunjukkan penghentian siklus sel secara permanen walaupun terdapat stimulus eksternal. Sel berhenti pada fase G1 dan tidak dapat memasuki fase S1. Hal lain yang dikaitkan dengan *cellular senescence* adalah SASP. Diketahui SASP merupakan kondisi saat sel melepaskan zat tertentu yang memediasi serangkaian efek fisiologis atau patologis, di antaranya adalah sitokin proinflamasi, kemokin, hormon pertumbuhan, faktor angiogenik, dan MMPs.¹⁹ Adapun SASP dapat menginduksi efek biologis yang berbeda, bergantung pada zat yang dilepaskan, lokasi (jenis sel), dan durasi (akut atau kronis).¹⁹

Gangguan metabolisme selama *cellular senescence* menggambarkan hilangnya kemampuan homeostatis molekuler dan protein. Beberapa proses, misalnya *DNA damage response* (DDR) yang diinduksi oleh pemendekan telomer, penurunan aktivitas siklus asam trikarboksilat, produksi ATP oleh disfungsi mitokondria, perubahan SASP, serta perubahan epigenetik mengarah pada *remodeling* sinyal metabolik dan metabolit dalam sel.^{19,20} Kerusakan biomakromolekul adalah fenotipe tipikal lainnya dari *cellular senescence*. Rangsangan radiasi pengion, kemoterapi, stres oksidatif, dan disfungsi telomer yang diinduksi oleh proses penuaan dapat memediasi kerusakan tersebut, yang kemudian mengarah pada agregasi zat makromolekul yang abnormal.¹⁹

Perubahan Hormon

Hormon *insulin-like growth factor* (IGF-I) adalah jalur sinyal penting yang berhubungan dengan penuaan. Kadar IGF-I meningkat dari lahir hingga pubertas, namun setelahnya akan menurun secara perlahan. Penurunan kadar IGF-I berhubungan dengan penurunan ketebalan epidermis dan kurangnya respons perlindungan terhadap sinar UVB. Hal tersebut menunjukkan penurunan ekspresi IGF-I penting dalam

perkembangan kanker kulit nonmelanoma yang berhubungan dengan penuaan.³

Estrogen merupakan hormon yang produksinya diatur oleh ekspresi gen aromatase (CYP19A1) dari ovarium dan jaringan perifer, kemudian ditransmisikan melalui reseptor estrogen ke berbagai organ yang akan memengaruhi banyak fungsi biologis penting, salah satunya adalah kulit.²¹ Pada perempuan pascamenopause proses penuaan kulit lebih progresif karena terjadi penurunan 17β -estradiol yang dikaitkan dengan penurunan mekanisme seluler dan homeostatik dermal. Hilangnya kolagen, elastin, fungsi fibroblas, penurunan vaskularisasi, dan peningkatan aktivitas MMPs mengakibatkan degradasi seluler dan ekstraseluler yang menyebabkan kekeringan, kerutan, atrofi, gangguan penyembuhan luka, serta penurunan fungsi barrier dan pertahanan antioksidan terhadap stres oksidatif.^{21,22}

Perubahan Mikrobiota

Mikrobiota dan produk metabolismenya memainkan peran penting dalam berbagai fungsi biologis antara lain dalam perkembangan dan pemeliharaan sistem imun serta pengaturan proses inflamasi.^{23,24} Terdapat 4 filum mayoritas mikrobiota pada kulit, yaitu *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, dan *Firmicutes*. Tiga genus yang paling umum adalah *Cutibacterium*, *Corynebacteria*, dan *Staphylococcus*.²³

Struktur dan fungsi kulit berubah seiring bertambahnya usia yang disebabkan tidak hanya oleh faktor intrinsik, tetapi juga karena faktor ekstrinsik. Dalam hal ini, mikrobiota juga berubah sepanjang hidup, tidak hanya karena usia, tetapi juga dipengaruhi geografi, usia, pola makan, gaya hidup, dan polusi.²³ Penuaan kulit ditandai dengan penurunan sebum dan tingkat hidrasi, serta disfungsi kekebalan tubuh yang menyebabkan perubahan signifikan dalam fisiologi kulit dan perbedaan antara komposisi mikrobiota pada kulit tua dan muda. Pada masa pubertas, densitas bakteri lipofilik meningkat secara proporsional dengan peningkatan kadar sebum, sedangkan pada kulit orang tua jauh lebih rendah. Walaupun demikian, jumlah total bakteri meningkat pada orang tua, dan lebih banyak ditemukan spesies *Corynebacterium* pada kulit yang tua.²³ Penelitian oleh Shibagaki dkk (2017) menemukan bahwa diversifikasi mikrobiota pada kulit yang lebih tua terkait dengan penuaan kulit secara kronologis dan fisiologis.²⁵ Meskipun demikian, beberapa penulis

menganggap bahwa perubahan mikrobiota kulit merupakan akibat dari penuaan, bukan sebagai penyebab penuaan.²⁶

Pada proses *photoaging*, perubahan mikrobiota memengaruhi proses penuaan dari anak-anak ke remaja dengan menurunkan regulasi jalur pensinyalan MAPK, metabolisme glutation, fotosintesis, serta biosintesis pantotenat dan CoA.²⁴ Penelitian oleh Li dkk.²⁴ pada tahun 2020 menunjukkan bahwa *Neisseria* dan *Candida* pada anak-anak dan kelompok lanjut usia berkorelasi positif dengan *brown spots* dan *red area*, sedangkan *Streptococcus* yang lebih tinggi menunjukkan korelasi positif dengan munculnya *brown spots*, kerutan, tekstur, dan *porphyrins* (yang dikaitkan dengan sekresi sebum). Parameter tersebut dinilai menggunakan alat *VISIA Complexion Analysis System*®.

Malassezia merupakan ragi yang paling dominan pada kulit manusia, terutama pada kelompok usia paruh baya dan lanjut usia.²⁴ Kadar *Malassezia* yang tinggi dapat menggambarkan bahwa kulit sedang dalam kondisi *senescent*. *Cutibacterium* dapat memediasi respon imun yang diperlukan dan menekan inflamasi untuk memperlambat proses penuaan lebih lanjut dengan memodulasi pembentukan asam linoleat terkonjugasi dan mengontrol ekspresi protein antimikroba oleh *Staphylococcus*. Pada kelompok paruh baya, jumlah *Lactobacillus* yang lebih tinggi pada wajah dapat memberikan efek protektif dari penuaan karena dapat menghasilkan berbagai zat antimikroba dan memiliki efek antiinflamasi yang disebabkan oleh radiasi UV, sehingga berpotensi memperbaiki sintesis kolagen dan memperlambat pembentukan kerutan. Oleh karena itu, *Staphylococcus*, *Cutibacterium*, dan *Lactobacillus* dapat mendorong pembentukan barier dan integritasi kulit untuk lebih melindungi selama *photoaging*.²⁴

Pengaruh Vitamin D

Kulit memiliki kapasitas memproduksi prohormon vitamin D dan mengubahnya menjadi metabolit aktif yang dapat memberikan efek melalui aktivasi *nuclear vitamin D receptor* (VDR).²⁷ Vitamin D3 dan metabolit aktifnya memberikan berbagai efek antipenuaan dan perlindungan pada kulit melalui efek antiinflamasi, regulasi proliferasi keratinosit, serta diferensiasi sel untuk membangun barier epidermis yang diperlukan untuk mempertahankan homeostasis kulit. Selain itu, vitamin D3 dan metabolitnya menginduksi respon antioksidan, menghambat

kerusakan DNA, dan menginduksi mekanisme perbaikan DNA untuk mencegah penuaan kulit dini dan karsinogenesis.

Bentuk aktif vitamin D3 termasuk $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan *CYP11A1-intitiated D₃-hydroxyderivative* serta turunan L3 merupakan komponen yang menjanjikan sebagai pencegahan atau pengobatan penuaan kulit dini, serta bersifat fotoprotektif terhadap kerusakan kulit akibat radiasi UV.²⁷ Dengan bertambahnya usia, kapasitas kulit untuk memproduksi vitamin D3 menurun dan degradasi bentuk aktifnya justru meningkat. Konsentrasi prekursor vitamin D3 di kulit, *7-dehydrocholesterol* (7-DHC), menurun sekitar 50% dari usia 20 hingga usia 80 tahun.²⁷

Bentuk aktif vitamin D3 mampu menurunkan proliferasi dan sitotoksitas limfosit T, serta menekan diferensiasi limfosit B dan maturasi sel dendritik.²⁸ Oleh karena itu, vitamin D3 dan turunannya memiliki efek antiinflamasi yang kuat termasuk dalam menghambat produksi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interferon- γ* (INF- γ), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-9, dan IL-17, menunjukkan implikasinya dalam modulasi peradangan kulit.^{28,29} Pemberian vitamin D3 dosis tinggi secara oral segera setelah pajanan UVB dapat memperbaiki kerusakan kulit secara cepat dengan mengurangi peradangan dan induksi mekanisme perbaikan barier epidermis. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa vitamin D3 dan hidroksiderivatif L3 aktif dapat menginduksi respons antioksidan dan menurunkan produksi ROS yang dimediasi UVB dalam keratinosit. Hidroksiderivatif L3 merangsang ekspresi gen respons antioksidan *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), ekspresi *heme oxygenase 1* (HO-1), katalase, dan *manganese superoxide dismutase* (MnSOD) pada tingkat protein.³⁰ Faktor transkripsi Nrf2 berperan penting dalam mendeteksi ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS) yang berlebihan dan menginduksi mekanisme yang melawan kerusakan oksidatif dan pigmentasi kulit yang disebabkan oleh UVA.²⁷

Akumulasi AGEs

Terbentuknya AGEs berasal dari proses nonenzimatik yang disebut glikasi. Pada proses ini protein, lipid, atau asam nukleat terikat secara kovalen oleh molekul gula seperti glukosa atau fruktosa, sehingga menghambat fungsi normal molekul target.⁴ Protein di matriks dermal dan sitoskeleton sangat rentan terhadap glikasi, mengakibatkan jaringan menjadi kaku dan berkurangnya elastisitas. Di antara protein

ekstraselular, serat elastin yang terglykasi secara abnormal berkumpul dan berinteraksi dengan lisozim di kulit solar elastosis, tetapi tidak pada area yang terlindungi dari sinar matahari. Hal ini membuktikan bahwa glykasi terlibat dalam penuaan ekstrinsik. Namun, kolagen yang mengalami glykasi akan menjadi tahan terhadap degradasi oleh MMPs, sehingga terakumulasi seiring bertambahnya usia. Hal ini menyebabkan peningkatan degradasi kolagen fungsional dan penurunan produksi kolagen secara keseluruhan.

Selain itu, penelitian terbaru menemukan bahwa pada kulit menua yang terpajan sinar matahari memiliki kadar glioksalase-2 yang lebih rendah dibandingkan kulit muda. Glioksalase-2 berfungsi untuk mendetoksifikasi prekursor AGEs, sehingga jika kadarnya rendah akan menyebabkan akumulasi protein terglykasi dalam jumlah besar. Diketahui AGEs juga dapat berfungsi dengan mengikat reseptor permukaan sel untuk mengaktifkan jalur sinyal, seperti MAPK, NF- κ B, kinase yang diatur sinyal ekstraseluler, dan *phosphatidyl-inositol-3-kinase*.⁴

Inflammaging

Peradangan minimal yang berlangsung kronis juga dikenal sebagai karakteristik utama dari proses penuaan, dikenal dengan istilah *inflammaging*. Proses tersebut berperan dalam inisiasi dan perkembangan penyakit terkait usia

seperti diabetes mellitus, Alzheimer, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, dan penuaan kulit.^{4,19} Radiasi UV menginduksi stres oksidatif pada sel epidermis, menyebabkan kerusakan sel dengan lipid teroksidasi. Keduanya akan dikenali oleh sistem komplemen dan menyebabkan timbulnya peradangan, serta menyebabkan infiltrasi dan aktivasi makrofag untuk menghilangkan sel yang rusak dan lipid teroksidasi. Makrofag yang teraktivasi melepaskan MMPs untuk mendegradasi matriks ekstraseluler.⁴

Radiasi UV berulang mengaktivasi sistem komplemen secara berlebihan. Hal ini menyebabkan kerusakan pada taut dermis-epidermis dan makrofag mengandung banyak lipid teroksidasi. Makrofag yang mengandung lipid teroksidasi akan melepaskan sitokin proinflamasi dan ROS. Sitokin proinflamasi akan menyebabkan peradangan kronik dan kerusakan jangka panjang pada dermis, sedangkan ROS akan memicu kerusakan akibat stres oksidatif pada matriks ekstraseluler dermis.

Perubahan Struktur dan Fungsi Kulit akibat Penuaan

Perubahan struktural dan fungsional pada kulit yang menua disebabkan oleh efek kumulatif dari penuaan intrinsik dan ekstrinsik.³¹ Hal ini akan menyebabkan perubahan pada setiap lapisan kulit dan adneksa (Tabel 1).

Tabel 1. Perubahan pada epidermis, dermis, hipodermis, dan adneksa kulit menua^{2-4,32,33}

Struktur	Penuaan Intrinsik	Penuaan Ekstrinsik
Epidermis	Epidermis menipis Penurunan proliferasi sel di lapisan basal (keratinosit dan melanosit) Penurunan jumlah sel Langerhans Taut dermis-epidermis mendatar Gangguan struktur korneosit dan lipid interseluler Peningkatan TEWL Peningkatan pH kulit	Epidermis (stratum korneum) menebal Proliferasi keratinosit terganggu Distribusi melanosit yang tidak merata Penurunan jumlah sel Langerhans Taut dermis-epidermis mendatar Gangguan struktur korneosit dan lipid interseluler Peningkatan TEWL Peningkatan pH kulit Penurunan ekspresi kolagen tipe VII pada keratinosit
Dermis	Penurunan fibroblas dan sel mast Penurunan produksi kolagen dan elastin Degradasi kolagen dan elastin oleh MMPs Penurunan oligosakarida Penurunan vaskularisasi	Perubahan struktur fibroblas dan sel mast Penurunan produksi kolagen dan elastin Peningkatan aktivitas MMPs Penurunan oligosakarida Penurunan vaskularisasi Solar elastosis
Hipodermis dan Adneksa	Penurunan dan perubahan volume lapisan lemak subkutan Penurunan jumlah kelenjar sebacea Penurunan produksi keringat Penurunan pertumbuhan kuku dan kemampuan regenerasi folikel rambut	

Epidermis

Pada kulit yang menua secara intrinsik, perubahan histologis paling terlihat di lapisan basal.⁴ Proliferasi sel di lapisan basal berkurang, epidermis menjadi lebih tipis, dan area permukaan yang berkontak antara dermis dan epidermis berkurang. Hal ini menyebabkan luas permukaan untuk pertukaran suplai nutrisi ke epidermis menjadi lebih kecil dan mengakibatkan penurunan kemampuan proliferasi sel basal. Proses penurunan kemampuan proliferasi sel termasuk keratinosit, fibroblas, dan melanosit ini disebut penuaan seluler. Terdapat peningkatan ekspresi *senescence marker β -galactosidase* yang bergantung pada usia pada fibroblas dermal dan keratinosit epidermal.⁴

Berbeda dengan epidermis yang lebih tipis akibat penuaan intrinsik, epidermis yang terpajan UV menjadi lebih tebal.^{1,4} Stratum korneum sebagai lapisan terluar dari epidermis yang paling banyak terkena pajanan UV menjadi menebal karena kegagalan degradasi korneodesmosom. Selain itu, terjadi penurunan jumlah sel Langerhans signifikan, dan distribusi melanosit yang tidak merata di lapisan basal. Granul keratohialin jauh lebih kecil dan didistribusikan lebih luas di seluruh granulosit. Ekspresi *involucrin* meningkat yang menggambarkan bahwa proses diferensiasi keratinosit epidermis terganggu oleh pajanan UV. Pada sel basal, ekspresi β 1-integrin (penanda sel punca epidermis) yang berinteraksi dengan protein matriks ekstraseluler sangat berkurang. Epidermis pada kulit yang menua menunjukkan berbagai perubahan yang menggambarkan gangguan barier kulit, misalnya peningkatan *transdermal drug delivery* dan sensitivitas terhadap bahan iritan, xerosis, dan pruritus.³¹

Seiring bertambahnya usia, frekuensi penyakit kulit juga meningkat karena adanya disfungsi epidermis. Gangguan homeostasis permeabilitas, penurunan hidrasi stratum korneum, serta peningkatan pH permukaan kulit merupakan fitur yang paling dominan.³² Perubahan terkait penuaan terlihat dalam kadar *transepidermal water loss* (TEWL) yang merupakan indikator barier permeabilitas epidermis. Selain adanya gangguan fungsi barier, waktu pemulihan permeabilitas barier juga lebih lama dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih muda.

Berdasarkan gambaran model 'batu bata dan semen', barier kulit sangat ditentukan oleh kualitas dan kuantitas protein dan lipid interseluler di

stratum korneum. Faktor pertumbuhan epidermal berkurang, adanya penurunan proliferasi keratinosit, serta peningkatan apoptosis keratinosit akan menyebabkan penurunan ketebalan epidermis. Selain itu, kadar protein struktural yang berperan sebagai barier permeabilitas epidermal, antara lain filaggrin, lorikrin, dan *cornified envelope protein*, sangat menurun pada kulit yang menua dibandingkan dengan kulit muda, yang menyebabkan struktur 'batu bata' yang rusak.³²

Selain gangguan pada struktur korneosit, juga terjadi gangguan pada struktur lipid interseluler. Pembentukan lipid interseluler membutuhkan rasio kolesterol, asam lemak bebas, dan seramid seimbang. Adanya defisiensi pada salah satu lipid dapat mengakibatkan kerusakan barier epidermis. Stratum korneum pada kulit yang menua menunjukkan penurunan kadar lipid total sebesar >30% dibandingkan dengan stratum korneum kulit muda, karena berkurangnya sintesis lipid epidermis, terutama dalam sintesis kolesterol.³²

Hidrasi stratum korneum mencapai puncaknya pada usia 40 tahun, setelahnya akan mengalami penurunan. Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari menurunnya hidrasi stratum korneum pada kulit yang menua, antara lain penurunan kandungan lipid stratum korneum kulit, penurunan kadar filaggrin dan metabolitnya, termasuk asam transurokanat dan asam pirolidon karboksilat, yang merupakan *natural moisturizing factors* di kulit. Mekanisme lainnya adalah penurunan kadar sebum dan gliserol pada kulit tua.³²

Kadar pH permukaan kulit manusia bervariasi menurut jenis kelamin dan lokasi tubuh, namun secara umum pH permukaan kulit mulai meningkat pada usia 55 tahun dan terjadi peningkatan signifikan terutama pada usia di atas 70 tahun.³² Terdapat beberapa faktor yang dapat berkontribusi pada peningkatan pH permukaan, antara lain kandungan sebum yang menurun pada kulit yang menua yang mengakibatkan penurunan trigliserida di stratum korneum.³² Degradasi trigliserida menghasilkan asam lemak bebas yang dapat mengasamkan stratum korneum. Pembentukan asam lemak bebas dari fosfolipid oleh *secretory phospholipase 2* (sPLA2), juga dapat mengasamkan stratum korneum. *Sodium-hydrogen exchanger 1* (NHE1) juga merupakan kontributor lain untuk peningkatan pH permukaan kulit pada kulit yang menua. Ekspresi NHE1 pada kulit yang menua jauh lebih rendah dibandingkan dengan kulit muda. Selain itu, epidermis pada kulit yang menua menunjukkan tingkat ekspresi filaggrin

yang rendah. Filaggrin dapat didegradasi menjadi asam transurokanat melalui jalur asam *filaggrin-histidine-urocanic*.

Dermis

Pada lapisan dermis kulit yang mengalami penuaan, terjadi penurunan kadar kolagen, elastin, sel mast, dan fibroblas. Terdapat pula penurunan jumlah pembuluh darah dermal yang disebabkan oleh disfungsi endotel, penurunan kapasitas angiogenik, ekspresi molekul adhesi yang menyimpang, dan gangguan fungsi vasodilatasi.² Tidak hanya komponen matriks ekstraseluler seperti elastin, fibrillin, dan kolagen yang berkurang, oligosakarida juga mengalami degenerasi, sehingga akan memengaruhi kemampuan kulit untuk mempertahankan kadar air. Berbagai tanda klinis yang dapat ditemukan antara lain, atrofi dermal dan hilangnya elastisitas kulit.²

Produksi prokolagen tipe I pada kulit yang menua secara intrinsik berkurang karena penurunan regulasi *TGF-β/Smad signaling* dan faktor pertumbuhan jaringan ikat, yang dianggap sebagai pengatur ekspresi kolagen.² Jumlah kolagen pada orang berusia 80 tahun adalah 75% lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa muda.⁷ Ekspresi kolagen tipe VII dalam keratinosit menurun di area kulit yang terkena sinar UV. Kolagen tipe VII adalah *anchoring fibrils* di taut dermal-epidermal. Penurunan produksinya berkontribusi terhadap kerutan akibat melemahnya hubungan antara dermis dan epidermis. Kadar kolagen tipe I juga berkurang pada kulit yang mengalami *photoaging* karena peningkatan degradasi kolagen. Berbagai MMPs, protease serin, dan protease lainnya berkontribusi pada proses degradasi kolagen tersebut.

Pada kulit yang mengalami *photoaging*, karakteristik yang mencolok adalah akumulasi serat elastin abnormal di dalam dermis (solar elastosis).⁴ Radiasi UV meningkatkan ekspresi elastin sebanyak 4 kali lipat, kemudian terjadi elastolisis yang ditandai dengan pembelahan serat elastin oleh protease, yang mengakibatkan deposisi serat elastin pendek dan tidak beraturan. Berbagai enzim, misalnya MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12, neutrofil serin protease cathepsin G, dan elastase leukosit berperan dalam menguraikan elastin. Penelitian terbaru menemukan bahwa *photoaging* menyebabkan terminal-N dan bagian tengah molekul tropoelastin lebih rentan terhadap pembelahan enzimatik sehingga mempercepat

degradasi elastin yang berkaitan dengan penambahan usia.³⁴

Akibat penuaan intrinsik, kolagen dan serat elastin tetap utuh namun menjadi terpisah lebih jauh membentuk jaringan yang lebih luas dan tidak beraturan. Penuaan ekstrinsik menyebabkan hilangnya kolagen I, III, dan VII. Serat kolagen, elastin, glikoprotein, dan glikosaminoglikan tidak lagi terjalin membentuk jaringan fungsional, tetapi membentuk kumpulan yang tidak beraturan. Gangguan ini diperburuk oleh aktivasi MMPs dan elastase yang dihasilkan oleh neutrofil yang bermigrasi ke dermis akibat peradangan atau pajanan UV. Berbagai enzim, misalnya MMP-1, MMP-2, MMP-3, dan MMP-9 terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler dermal. Kolagen hanya dapat dipecah oleh MMP-1, kemudian didegradasi sempurna oleh MMP-2, MMP-3 dan MMP-9. Selama proses penuaan, terjadi peningkatan regulasi MMPs dan penurunan *tissue inhibitor metalloproteinases* (TIMP)-1 dan TIMP-3, yang merupakan inhibitor MMPs.³⁵

Hipodermis dan Adneksa

Pada proses penuaan volume lapisan lemak subkutan menurun, sehingga dapat mengganggu fungsi termoregulasi. Pada usia muda, lemak tersebar secara merata, namun, pada usia tua lemak tidak tersebar merata dan akibat gravitasi menyebabkan kekenduran kulit. Lemak subkutan mengalami penurunan terutama di dahi, preorbital, bukal, temporal, perioral, tangan, dan kaki. Sebaliknya, terdapat peningkatan jaringan lemak pada area submental, nasolabial, rahang, malar, perut, pinggang, dan tungkai atas.³

Penurunan jumlah kelenjar sebacea menyebabkan kulit menjadi kering dan retak, sehingga menjadi lebih rentan terkena infeksi. Penurunan produksi keringat meningkatkan insidens *heat stroke* pada orang tua. Pertumbuhan kuku meningkat sampai sekitar usia 25 tahun, setelah itu laju pertumbuhan mulai menurun. Pada usia tua, kuku menjadi lebih rapuh dan tampak gambaran *beaded ridging* karena penurunan sterol lipofilik dan asam lemak bebas.^{3,33}

Penurunan jumlah melanosit menyebabkan warna rambut berubah menjadi abu keputihan. Selain itu, kemampuan folikel rambut untuk beregenerasi menjadi berkurang sehingga menyebabkan kerontokan dan kebotakan. Rambut di area dada, aksila, dan pubis berkurang kepadatannya seiring bertambahnya usia. Pada pria sering terjadi peningkatan pertumbuhan rambut di area alis, sekitar meatus auditori eksternal, dan di

lubang hidung, yang mencerminkan pemeliharaan kadar testosteron yang tinggi pada pria hingga usia 70 tahun. Pada wanita lanjut usia, dapat terjadi perubahan rambut vellus menjadi rambut terminal kasar di area dagu dan kumis. Hal ini dianggap sebagai *unmasking testosterone* karena penurunan kadar estrogen setelah menopause.³³

Penutup

Penuaan kulit merupakan fenomena biologis yang tidak dapat dihindari, disebabkan oleh beberapa mekanisme molekuler yang berbeda, tetapi berhubungan antara satu sama lainnya. Pemendekan telomer, 107icrob oksidatif, disfungsi mitokondria, radiasi UV dan inframerah, peranan karsinogen lingkungan, peranan AhR, kerusakan DNA, *cellular senescence*, perubahan 107icrobi, pengaruh 107icrobiota, vitamin D, akumulasi AGEs, serta *inflammaging* memegang peranan penting dalam proses penuaan yang menyebabkan penurunan fungsi dan perubahan struktur kulit secara progresif. Memahami berbagai mekanisme dasar proses penuaan kulit akan membantu klinisi dalam mengembangkan strategi terapeutik yang tepat sebagai pencegahan dan tata laksana penuaan kulit.

Daftar Pustaka

- Low E, Alimohammadiha G, Smith LA, Costello LF, Przyborski SA, von Zglinicki T, et al. How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? *Ageing Res Rev.* 2021;71:1-14.
- Hachmo Y, Hadanny A, Mendelovic S, Hillman P, Shapira E, Landau G, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on the pathophysiology of skin aging: a prospective clinical trial. *Aging.* 2021;13:24500-10.
- Yusharyahya SN. Mekanisme penuaan kulit sebagai dasar pencegahan dan pengobatan kulit menua. *eJKI.* 2021;9:150-9.
- Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell Transplant.* 2018;27:729-38.
- Manriquez JJ, Cataldo K, Vera-Kellet C, Harz-Fresno I. Wrinkles. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:1711-59.
- Zhan Y, Hagg S. Association between genetically predicted telomere length and facial skin aging in the UK Biobank: a Mendelian randomization study. *Gero Sci.* 2021;43:1519-25.
- Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1-17.
- Guimaraes GR, Almeida PP, de Oliveira Santos L, Rodrigues LP, de Carvalho JL, Boroni M. Hallmarks of aging in macrophages: consequences to skin inflammaging. *Cells.* 2021;10:1-21.
- Solway J, McBride M, Haq F, Abdul W, Miller R. Diet and dermatology: the role of a whole-food, plant-based diet in preventing and reversing skin aging: a review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13:38-43.
- McDaniel D, Farris P, Valacchi G. Atmospheric skin aging-contributors and inhibitors. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:124-37.
- Wang X, Li S, Liu L, Jian Z, Cui T, Yang Y, et al. Role of the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway in promoting mitochondrial biogenesis against oxidative damage in human melanocytes. *J Dermatol Sci.* 2019;96:33-41.
- Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-induced (extrinsic) skin aging: exposomal factors and underlying mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2021;141:1096-103.
- Schikowski T, Hüls A. Air pollution and skin aging. *Curr Environ Health Rep.* 2020;7:58-64.
- Brinkmann V, Ale-Agha N, Haendeler J, Ventura N. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) in the aging process: another puzzling role for this highly conserved transcription factor. *Front Physiol.* 2019;10:1-10.
- Vogeley C, Esser C, Tuting T, Krutmann J, Haarmann-Stemmann T. Role of the aryl hydrocarbon receptor in environmentally induced skin aging and skin carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1-21.
- Trikha P, Lee DA. The role of AhR in transcriptional regulation of immune cell development and function. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1873:1-41.
- Napolitano M, Patruno C. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) a possible target for the treatment of skin disease. *Med Hypotheses.* 2018;116:96-100.
- Patel J, Baptiste BA, Kim E, Hussain M, Croteau DL, Bohr VA. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. *Carcinogenesis.* 2020;41:1625-34.
- Zhu X, Chen Z, Shen W, Huang G, Sedivy JM, Wang H, et al. Inflammation, epigenetics, and

- metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:245-74.
20. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting aging and senescence-current concepts and open lessons. *Cells.* 2019;8:1-28.
 21. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the skin: old favorites and new innovations in cosmeceuticals for estrogen-deficient skin. *Dermatol Ther.* 2021;11:53-69.
 22. Lephart ED. Phytoestrogens (resveratrol and equol) for estrogen-deficient skin: controversies/misinformation versus anti-aging in vitro and clinical evidence via nutraceutical-cosmetics. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1-26.
 23. Abadías-Granado I, Sánchez-Bernal J, Gilaberte Y. The microbiome and aging. *Plast Aesthet Res.* 2021;8:27-37.
 24. Li Z, Bai X, Peng T, Yi X, Luo L, Yang J, et al. New insights into the skin microbial communities and skin aging. *Front Microbiol.* 2020;11:1-13.
 25. Shibagaki N, Suda W, Clavaud C, Bastien P, Takayasu L, Iioka E, et al. Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. *Sci Rep.* 2017;7:10567-77.
 26. Huang S, Haiminen N, Carrieri AP, Hu R, Jiang L, Parida L, et al. Human skin, oral, and gut microbiomes predict chronological age. *mSystems.* 2020;5:1-6.
 27. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. The impact of vitamin D on skin aging. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1-18.
 28. Reichrath J, Zouboulis CC, Vogt T, Holick MF. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: an historical view and outlook. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:405-17.
 29. Scott JF, Das LM, Ahsanuddin S, Qiu Y, Binko AM, Traylor ZP, et al. Oral vitamin D rapidly attenuates inflammation from sunburn: an interventional study. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2078-86.
 30. Chaiprasongsuk A, Janjetovic Z, Kim TK, Jarrett SG, D'Orazio JA, Holick MF, et al. Protective effects of novel derivatives of vitamin D3 and lumisterol against UVB-induced damage in human keratinocytes involve activation of Nrf2 and p53 defense mechanisms. *Redox Biol.* 2019;24:1-19.
 31. Choi EH. Aging of the skin barrier. *Clin Dermatol.* 2019;37:336-45.
 32. Wang Z, Man MQ, Li T, Elias PM, Mauro TM. Aging-associated alterations in epidermal function and their clinical significance. *Aging* 2020;12:5551-65.
 33. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26:37-46.
 34. Mora Huertas AC, Schmelzer CE, Hoehenwarter W, Heyroth F, Heinz A. Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. *Biochimie.* 2016;128-129:163-73.
 35. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5:545-89.