

TELAAH PUSTAKA

**MATRIKS METALOPROTEINASE (MMP), ENZIM PENDEGRADASI KOLAGEN
SEBAGAI TARGET UNTUK ANTIPENUAAN
(MATRIX METALLOPROTEINASE (MMPs), A COLLAGEN DEGRADING ENZYME,
AS A TARGET FOR ANTIAGING)**

Fanny Karuna Putri¹, Teresa Liliana Wargasetia¹, Hana Ratnawati¹

¹Program Studi Magister Kesehatan Penuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran,
Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi: Teresa.lw@med.maranatha.edu

ABSTRAK

Makin bertambahnya usia, orang dewasa mengalami kondisi kulit yang menua. Faktor yang dapat menyebabkan proses terjadinya penuaan kulit yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor ekstrinsik utama sebagai penyebab dalam mempercepat proses penuaan kulit yaitu paparan sinar matahari yang mengandung sinar ultraviolet (UV), sehingga penuaan kulit tersebut sering disebut sebagai *photoaging*. Matriks metaloproteinase (MMP) adalah kelompok enzim pendegradasi kolagen yang diketahui berperan penting dalam peningkatan penuaan kulit secara ekstrinsik akibat paparan sinar matahari (*photoaging*) pada kulit. Radiasi sinar ultraviolet dari sinar matahari menyebabkan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) sehingga semakin meningkat pula kadar matriks metaloproteinase dan kerusakan kolagen pada kulit. Secara spesifik, MMP1 menginisiasi degradasi dari serat kolagen tipe I dan III, yang selanjutnya degradasi dilanjutkan oleh MMP3 dan MMP9. Oleh karena itu pengetahuan mendalam terkait enzim-enzim MMP yang berperan dalam degradasi kolagen menjadi penting sebagai target pencegahan penuaan kulit dan terapi antipenuaan kulit.

Kata kunci: MMP, penuaan kulit, *photoaging*

ABSTRACT

In line with increasing age, adults experience aging skin conditions. Factors that can cause the skin aging process are intrinsic and extrinsic factors. The most important extrinsic factor as a cause of accelerating the skin aging process is exposure to sunlight containing ultraviolet (UV) rays so skin aging is often referred to as photoaging. Matrix metalloproteinase (MMPs) is a group of collagen-degrading enzymes known to play an important role in increasing extrinsic skin aging due to sun exposure (photoaging) of the skin. Ultraviolet radiation from sunlight causes the accumulation of reactive oxygen species (ROS) so that the levels of matrix metalloproteinases and collagen damage in the skin increase. Specifically, MMP1 initiates the degradation of type I and III collagen fibers, which MMP3 and MMP9 further degrade. Therefore, an increasingly in-depth knowledge regarding the MMP enzymes that play a role in collagen degradation becomes important as a target for preventing skin aging and skin antiaging therapy.

Keywords: *MMP, photoaging, skin aging*

PENDAHULUAN

Berpenampilan menarik dengan kulit sehat adalah dambaan setiap orang, terutama para wanita. Namun sejalan pertambahan usia, kulit akan terlihat menua. Penuaan kulit ditandai dengan adanya kerutan yang dalam, kulit kendur, bintik-bintik penuaan, perbedaan warna kulit, kulit kering, serta kehilangan lemak di kulit yang menyebabkan kehalusan tekstur kulit menjadi berkurang.^{1,2}

Faktor yang dapat menyebabkan proses terjadinya penuaan kulit ini yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Beberapa faktor intrinsik adalah radikal bebas, hormon berkurang, proses glikosilasi, metilasi, apoptosis, sistem kekebalan menurun, dan genetik. Faktor ekstrinsik utama sebagai penyebab penuaan kulit yaitu pajanan sinar matahari yang mengandung sinar ultraviolet (UV) sehingga penuaan kulit tersebut sering disebut sebagai *photoaging*.^{1,3} Penuaan kulit 80% disebabkan oleh pajanan sinar matahari. Gambaran klinis dari *photoaging* yaitu kulit kasar, kering, hipo atau hiperpigmentasi, kerutan dalam, teleangiectasi, dan adanya lesi pra-kanker.³

Matriks metaloproteinase (MMP) adalah kelompok enzim yang berperan penting dalam peningkatan penuaan kulit secara ekstrinsik akibat pajanan sinar

matahari (*photoaging*) pada kulit.⁴⁻⁶ Semakin meningkat jumlah *reactive oxygen species* (ROS), maka semakin meningkat pula kadar matriks metaloproteinase dan kerusakan kolagen pada kulit.^{5,6} Secara spesifik, MMP1 menginisiasi degradasi dari serat kolagen tipe I dan III, yang selanjutnya degradasi dilanjutkan oleh MMP3 dan MMP9.^{7,8}

Para ahli telah mempelajari elemen utama kulit yang berperan dalam menjaga struktur, kekuatan, dan elastisitas kulit adalah kolagen.^{9,10} Oleh karena itu pengetahuan mendalam terkait enzim-enzim yang berperan dalam degradasi kolagen menjadi penting sebagai target pencegahan penuaan kulit dan terapi antipenuaan kulit.

BAGIAN ISI

Fungsi Kolagen di Kulit

Kulit adalah organ vital dan pelindung tubuh yang membutuhkan perawatan sejak dini. Secara anatomi, kulit dapat dibagi menjadi beberapa lapisan antara lain lapisan epidermis sebagai lapisan terluar dari kulit, lapisan dermis yang terdiri dari jaringan penghubung dengan berbagai macam sel, dan lapisan hipodermis.^{3,11}

Dermis terdiri dari dua lapisan jaringan penghubung yaitu lapisan papilar

dan retikuler tanpa ada batasan yang jelas. Lapisan papilar merupakan lapisan atas yang lebih tipis dan terdiri dari jaringan penghubung longgar dan berhubungan dengan epidermis. Lapisan retikuler merupakan lapisan terdalam yang lebih tebal dengan lebih sedikit sel dan terdiri dari jaringan penghubung atau serat-serat kolagen. Matriks jaringan penghubung ini terdiri dari jaringan kolagen, elastin, dan serat retikuler. Jaringan kolagen dan elastin saling terhubung membentuk jaringan penyokong saraf dan pembuluh darah. Pada dermis terdapat kelenjar keringat, rambut, akar rambut, otot, saraf sensoris, dan pembuluh darah.¹²

Dalam dermis, kulit mengandung 40% total kolagen tubuh, sehingga kolagen merupakan elemen kulit utama untuk memberikan kekuatan pada kulit. Sintesis kolagen dapat dibagi pada dua lokasi yaitu intraseluler dan ekstraseluler.^{9,10} Sebagian besar kolagen terdapat pada matriks ekstraseluler sehingga berfungsi sebagai pendukung dari kelembutan, kekencangan, dan kekuatan dari kulit.^{10,11,13}

Kolagen merupakan komponen utama dalam struktur jaringan dermis yang terdiri dari protein alami, diproduksi oleh fibroblas dan matriks ekstraseluler. Kolagen berfungsi sebagai jaringan penghubung utama dalam dermis. Kolagen terdiri dari kolagen tipe I, kolagen tipe II, kolagen tipe III, dan kolagen tipe IV.

Kolagen tipe I merupakan kolagen terbanyak dengan jumlah 80-85% di dermis dengan serat tebal yang berfungsi dalam kekencangan struktur dermis, sedangkan kolagen tipe III merupakan serat tipis dengan jumlah 10-15% di dermis sebagai faktor pendukung kulit.¹⁴⁻¹⁶

Kadar kolagen tubuh dapat berkurang 2% setiap tahun karena produksi MMP yang mendegradasi kolagen. Seiring dengan bertambahnya usia dan seringnya kulit terpajan radiasi sinar UV, jumlah MMP akan bertambah.^{11,17}

Perubahan penuaan paling banyak terjadi di dermis yaitu serat kolagen menjadi menipis, integritas struktur dermis hilang, konsentrasi asam hialuronat (AH) berkurang, dan serabut kolagen menjadi tidak teratur. Pada pemeriksaan histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin and Eosin* (H&E), serat kolagen kulit yang muda terlihat sedikit berongga dengan serat (*fiber bundles*) tebal, sedangkan pada kulit yang tua, rongga serta serat tampak tidak beraturan dan tipis.¹⁷

Klasifikasi Matriks Metaloproteinase (MMP)

MMP berperan penting dalam invasi tumor, peradangan, dan penuaan kulit. Penuaan alami maupun penuaan dini pada kulit yang diinduksi oleh radiasi UV, memunculkan ekspresi MMP yang mendegradasi kolagen dermis dan protein

lain dari matriks ekstraseluler sehingga menyebabkan bertambahnya kerutan pada kulit kendur.⁷

MMP terdiri dari endopeptidase yang mengandung zink, disekresikan oleh keratinosit dan fibroblas di dermis, yang berperan dalam proses degradasi dan *remodeling* dari matriks ekstraseluler.^{18,19}

MMP terdiri atas 28 jenis enzim yang mempunyai fungsi yang berbeda-beda. MMP diklasifikasikan ke dalam subkategori antara lain kolagenase, gelatinase, stromelisin, matrilisin, dan tipe membran. Pada tabel 1 dijelaskan mengenai

klasifikasi MMP yang berhubungan dengan *photoaging*.

Struktur MMP

MMP pertama kali diidentifikasi sebagai proteolitik kolagen yang dapat menyebabkan degradasi protein matriks ekstraseluler, merupakan endopeptida yang termasuk dalam protease. MMP berperan penting dalam perubahan jaringan dengan menginduksi *turnover* dari protein-protein matriks ekstraseluler, antara lain kolagen, elastin, gelatin, dan proteoglikan.²⁰

Tabel 1 Klasifikasi MMP dan fungsi dalam *photoaging*

Sub grup MMP	Jenis MMP	Nama alternatif	Fungsi dalam <i>photoaging</i>
Kolagenase	MMP1	Kolagenase interstisial Kolagenase tipe I	Degradasi kolagen tipe I dan III
	MMP8	Kolagenase neutrofil	Berperan sangat kecil
	MMP13	Kolagenase 3	Berperan sangat kecil
Gelatinase	MMP2	Gelatinase-A Kolagenase tipe IV 72 kDa	Degradasi kolagen tipe IV
	MMP9	Gelatinase-B Kolagenase tipe IV 92-kDa	Degradasi kolagen tipe IV
Stromelisin	MMP3	Stromelisin-1 Proteoglikanase	Degradasi kolagen tipe I Aktivasi MMP1, MMP7, dan MMP9
	MMP10	Transin-1 Stromelisin-2	Degradasi kolagen tipe-1
	MMP7	Transin-2 Matrilisin-1 Pump-1	Aktivasi pro-MMPs Degradasi elastin

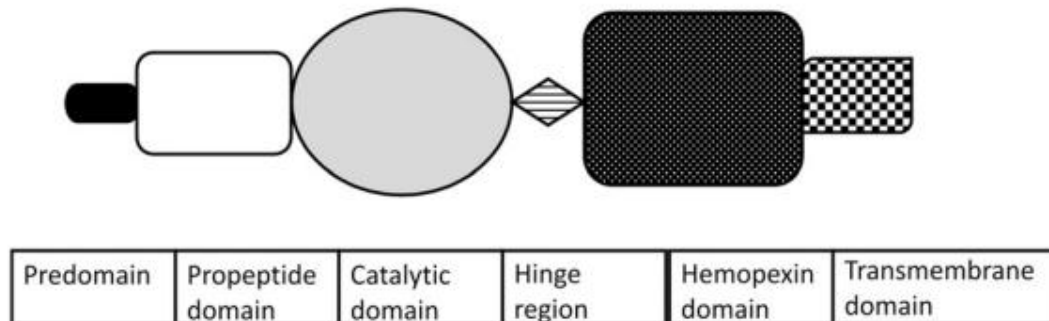
Dikutip dari: Pittayapruek, 2016 dan Geervliet, 2020.^{19,21}

Pada gambar 1 diperlihatkan bahwa MMP mempunyai struktur utama yang terdiri dari beberapa domain antara lain *predomain*, *propeptide domain*, *catalytic*

domain, *hinge region*, *hemopoexin domain* dan *transmembrane domain*. *Propeptide domain* terdiri dari 80 asam amino, *catalytic metalloproteinase domain* sebesar 170

asam amino, *linker peptide* atau biasa disebut *hinge region* dan *hemopexin*

domain sekitar 200 asam amino (gambar 1).
20,22



Gambar 1 Struktur MMP secara umum
Dikutip dari Jabłońska-Trypuć, 2016.²²

MMP yang termasuk dalam kategori kolagenase melekat pada bagian intersisial dari kolagen tipe I, II, dan III yang dapat merusak molekul matriks ekstraseluler dan protein lainnya. Kategori gelatinase dapat merusak gelatin dengan bantuan fibronektin tipe II yang berikatan dengan gelatin atau kolagen.^{19,20}

MMP dan Penuaan Kulit

Photoaging Mempengaruhi Kadar MMP

Kulit merupakan organ yang paling terlihat dan paling terpajan dan sejauh ini dapat merefleksikan kondisi kesehatan dan proses penuaan pada manusia.³ Penuaan kulit ditandai dengan fenomena penurunan ukuran, jumlah sel kulit, dan perubahan fungsi organik kulit yang disebabkan oleh banyak faktor yang dapat menimbulkan manifestasi berupa gangguan fungsi *barrier*, melambatnya pergantian sel

epidermal, penurunan jaringan pembuluh darah di sekitar pangkal-pangkal rambut dan kelenjar-kelenjar, penurunan fungsi pergantian sel, respons imun, daya pembersihan terhadap bahan kimia, persepsi sensoris, termoregulasi, penurunan produksi keringat, penurunan produksi *sebum*, dan vitamin D.^{23,24}

Faktor yang dapat menyebabkan proses terjadinya penuaan kulit ini yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Beberapa faktor intrinsik adalah radikal bebas, hormon yang berkurang, proses glikosilasi, metilasi, apoptosis, sistem kekebalan yang menurun, dan genetik. Faktor ekstrinsik utama sebagai penyebab penuaan kulit yaitu pajanan sinar matahari yang mengandung sinar ultraviolet (UV) sehingga penuaan kulit tersebut sering disebut sebagai *photoaging*.^{1,3} Penuaan kulit 80% disebabkan oleh pajanan sinar matahari.³

Radiasi UV dari sinar matahari menimbulkan efek berbahaya pada kulit. Radiasi UV terdiri atas 95% foton yang mencapai permukaan bumi. Radiasi UVA (kisaran panjang gelombang 320-400 nm) menghasilkan *reactive oxidative stress* (ROS) di dermis dan epidermis, yang mengarah ke aktivasi berbagai jalur stres oksidatif. Radiasi UV-B (kisaran panjang gelombang 280–320 nm) adalah komponen penting lainnya dari UV yang terutama menembus lapisan epidermis, yang tidak hanya memberikan kontribusi ROS pada kulit seperti UV-A, tetapi juga secara langsung merusak DNA.^{4,18}

Radiasi sinar UV-B dapat menginduksi adanya kerusakan kulit melalui mekanisme inflamasi melalui terbentuknya ROS.^{25,26} Ketidakseimbangan faktor prooksidan (ROS) dan antioksidan menyebabkan stres oksidatif serta kerusakan seluler pada lipid, karbohidrat protein, dan struktur DNA ireversibel.^{27,28} Akumulasi ROS menyebabkan terjadi stres oksidatif yang menginduksi ekspresi sitokin proinflamasi dan *growth factor*. ROS menginduksi faktor transkripsi c-Jun dan c-FOS melalui MAPK (mitogen-activated protein kinase).^{4,26}

Pada gambar 2 dapat dilihat bahwa radiasi sinar UV menyebabkan akumulasi dari ROS yang mengaktivasi jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). MAPK dapat menginduksi *extracellular signal-*

regulated kinase (ERK), P38, dan *c-JUN-terminal kinase* (JNK) yang mana berhubungan dengan pembentukan *activator protein 1* (AP-1) suatu heterodimer yang berguna dalam ekspresi dari c-Fos dan c-Jun. ERK menginduksi adanya MMP1, MMP3, dan MMP9 yang menyebabkan degradasi kolagen sehingga terjadi *photoaging*. Secara spesifik, MMP1 menginisiasi degradasi dari serat kolagen tipe I dan III, yang selanjutnya degradasi dilanjutkan oleh MMP3 dan MMP9.^{7,8} Semakin meningkat jumlah ROS maka kadar metaloproteinase dan kerusakan kolagen pada kulit juga semakin meningkat.^{5,6}

Pengaruh MMP terhadap Degradasi Kolagen di Kulit

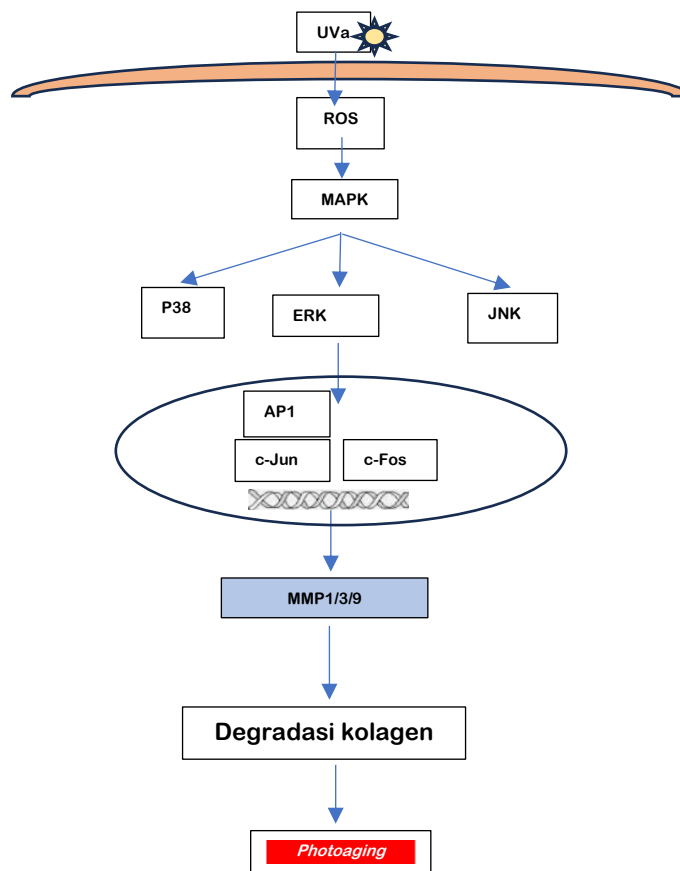
Kolagen merupakan komponen utama dalam struktur jaringan dermis yang terdiri dari protein alami, diproduksi oleh fibroblas dan matriks ekstraseluler, dan berfungsi sebagai jaringan penghubung utama dalam dermis. Kolagen terdiri dari kolagen tipe I, tipe II, tipe III, dan tipe IV. Kolagen tipe I merupakan kolagen terbanyak di dermis dengan serat tebal yang berfungsi dalam kekencangan struktur dermis, sedangkan kolagen tipe III merupakan serat yang tipis sebagai faktor pendukung kulit.^{11,14,15}

Degradasi kolagen merupakan hal fisiologis yang biasanya terjadi dan diikuti

dengan sintesis kolagen, serta penggantian serat-serat kolagen yang baru. Degradasi kolagen terdapat di intraseluler dan ekstraseluler.¹⁰

Degradasi kolagen yang merupakan salah satu komponen dari matriks ekstraseluler merupakan proses

yang penting dalam perkembangan kulit, morfogenesis, *tissue remodeling*, dan perbaikan kulit.^{5,6} Degradasi kolagen ekstraseluler terjadi melalui sekresi enzim yaitu (MMP yang didukung oleh fibroblas, sel inflamasi, dan sel tumor).¹⁰



Gambar 2 Pengaruh Sinar UV terhadap *Photoaging*.
Dikutip dari: Soheilifar MH, 2022.²

Akumulasi radikal bebas yang memicu timbulnya ROS merupakan akibat dari paparan sinar UV-B. ROS ini memicu aktivasi jalur MAPK sehingga menyebabkan meningkatnya pelepasan

MMP yang menyebabkan terjadinya degradasi kolagen dan serat elastin dari matriks ekstraseluler.²⁷

Strategi Penghambatan MMP sebagai Target Antipenuaan

Matriks metaloproteinase merupakan enzim utama yang berhubungan dengan kolagen dalam matriks ekstraseluler kulit. MMP merupakan kolagenase yang dominan pada kulit.³² Studi menunjukkan pentingnya *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs), yang dikenal sebagai inhibitor metaloproteinase endogen, yang memainkan peran penting dalam penghambatan degradasi protein matriks ekstraseluler.²⁸⁻³¹

TIMPs memiliki afinitas yang berbeda-beda sebagai inhibitor metaloproteinase, TIMP yang memiliki afinitas terbesar dalam mendegradasi protein matriks ekstraseluler adalah TIMP1. TIMP1 diketahui dapat meningkatkan aktivitas pertumbuhan sel terutama di keratinosit dan fibroblas. TIMP1 berikatan dengan protein CD63 lalu mengaktifkan jalur MAPK sehingga dapat menghambat MMP dalam proses penuaan (*photoaging*).^{30,32}

Penelitian Hu *et al.* (2016) menunjukkan *Laminaria japonica* dapat menurunkan kadar MMP1 dan meningkatkan kadar TIMP1 sebagai hasil dari antipenuaan.³³ Penelitian Yoshizaki *et al.* (2016) ekstrak buah jeruk dapat menurunkan ekspresi MMP1 dalam induksi paparan sinar UV-B.³⁴ Rosi di tahun 2017 menjelaskan bahwa penggunaan vitamin C 1% dan vitamin A topikal dapat

meningkatkan sintesis kolagen dan menurunkan ekspresi MMP.³⁵

Hana *et al.* di tahun 2016 juga meneliti tentang isosakuranetin yang merupakan metoksiflavonoid dapat menurunkan induksi ekspresi MMP1 dan degradasi kolagen.³⁶ Chen *et al.* di tahun 2014 meneliti bahwa astragaloside IV salah satu tanaman herbal Cina dapat menghambat penuaan dari sinar UV-B melalui induksi COL1 dan menghambat ekspresi MMP1.⁸

Penelitian dari Song *et al.* pada tahun 2020 ekstrak dari mawar (*Rosa gallica*) dapat menghambat kerutan dengan menghambat MMP1.³⁷ Menurut Jeong *et al.* di tahun 2020 yang meneliti mengenai *safflower seed oil* yang biasa digunakan secara tradisional di Cina, Jepang, dan Korea untuk memperbaiki kulit dan rambut, didapatkan hasil bahwa *safflower seed oil* dapat menghambat ekspresi MMP1 dalam *photoaging*.³⁸

Dewasa ini, banyak cara agar penuaan kulit menjadi lebih lambat antara lain dengan cara penggunaan krim, terapi, maupun prosedur invasif yang minimal antara lain dengan menggunakan *botulinum toxin*, filler, radio frekuensi, mesoterapi maupun implantasi benang atau disebut juga *thread lift*.³⁹

Benang ini dapat mengencangkan kulit secara cepat melalui efek yang mekanis dan menstimulasi neokolagenesis

dalam jaringan yang menghasilkan kolagen baru.^{39,40}

PEMBAHASAN

Manusia ingin memperlambat penuaan sehingga agen antipenuaan menjadi penting. MMP berperan penting menyebabkan penuaan (jumlah MMP bertambah sejalan dengan usia). Senyawa atau agen yang dapat menurunkan MMP dapat menjadi target untuk antipenuaan. Berbagai penelitian yang ada menyimpulkan bahwa melalui penurunan ekspresi MMP1 dapat mengurangi efek dari *photoaging* berupa degradasi kolagen.

Fungsi MMP yang terkait dengan proses degradasi kolagen memungkinkan penggunaan MMP sebagai parameter terjadinya penuaan sekaligus keberhasilan terapi antipenuaan. Didasari pengetahuan tentang patofisiologi MMP dan penelitian MMP terkait penuaan, pendekatan dengan menjadikan MMP sebagai target dalam pencegahan penuaan dan sejumlah pendekatan terapi antipenuaan, termasuk terapi *threadlift* diharapkan dapat menjadi salah satu solusi masalah di bidang penuaan kulit dan estetika.

KESIMPULAN

Penuaan kulit adalah masalah yang tidak dapat dihindari oleh semua orang. Berbagai upaya dilakukan untuk mencari terapi yang efektif untuk mencegah atau menghambat penuaan kulit. Tinjauan

pustaka ini menyoroti MMP yang berperan penting dalam penuaan kulit yang disebabkan *photoaging*. MMP1 dan MMP 3 mendegradasi kolagen yang sangat penting bagi kekuatan di kulit. Fungsi MMP1 dan MMP3 terkait proses patologis penuaan kulit memungkinkan protein-protein tersebut sebagai *marker* penuaan. Berbagai strategi dengan MMP sebagai target dan juga penggunaan inhibitor MMP perlu dieksplorasi lebih dalam lagi untuk melihat potensi penggunaan MMP untuk pencegahan penuaan dan terapi antipenuaan pada kulit.

KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam membuat artikel ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kemendikbudristek RI yang telah mendanai pembuatan artikel ini melalui Hibah Penelitian Pascasarjana dengan nomor kontrak 180/E5/PG.02.00.PL/2023.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dumaria CH, Wiraguna A, Pangkahila W. Krim ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus*) 10% sama efektifnya dengan krim hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmut (*Cavia porcellus*) yang dipapar sinar

- ultraviolet B. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 2018;10(2):85–91.
2. Soheilifar MH, Masoudi-Khoram N, Shirkavand A, Ghorbanifar S. Non-coding RNAs in photoaging-related mechanisms: a new paradigm in skin health. *Biogerontology*. 2022;(3): 289–306.
 3. Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY. Anti-aging and sunscreens: Paradigm shift in cosmetics. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(3):348–59.
 4. Kim DJ, Iwasaki A, Chien AL, Kang S. UVB-mediated DNA damage induces matrix metalloproteinases to promote photoaging in an AhR-and SP1-dependent manner. 2022;7(9) :e156344.
 5. Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: Redefining our perspective on skin aging. *J of Cell Com and Sig*. 2018;(1):35–43.
 6. Zhang M, Zhang T, Tang Y, Ren G, Zhang Y, Ren X. Concentrated growth factor inhibits UVA-Induced photoaging in human dermal fibroblasts via the MAPK/AP-1 pathway. *Biosci Rep*. 2020;40(7): BSR20193566.
 7. Won HR, Lee P, Oh SR, Kim YM. Epigallocatechin-3-Gallate suppresses the expression of TNF- α -Induced MMP-1 via MAPK/ERK signaling pathways in human dermal fibroblasts. *Biol. Pharm. Bull*. 2021;44(1):18-24.
 8. Chen B, Li R, Yan N, Chen G, Qian W, Jiang HL, et al. Astragaloside IV controls collagen reduction in photoaging skin by improving transforming growth factor- β /Smad signaling suppression and inhibiting matrix metalloproteinase-1. *Mol Med Rep*. 2015;11(5):3344–8.
 9. Wu M, Cronin K, Crane JS. *Biochemistry, collagen synthesis*. Treasure Island (FL). [update 12 Sep 2022; cited 3 Aug 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507709/>.
 10. D'souza Z, Chettiankandy TJ, Ahire (Sardar) MS, Thakur A, Sonawane SG, Sinha A. Collagen – Structure, function and distribution in orodental tissues. *J Global Oral Health*. 2020;2: 134–9.
 11. Julianto I, Dharmawan N, Kusumawardani A, Adi N, Yustin Ellistasari E. Gambaran deposisi kolagen tipe I terhadap usia tikus Galur Wistar: Penelitian In Vivo (Description of type I collagen deposition on age of Wistar strain rat: In vivo research). *Medika Kartika : Jurnal kedokteran dan Kesehatan*. 2022;5(2):183-94.

12. Hani Y, Yousef H, Sharma S. Anatomy, skin (Integument), epidermis. [update 14 Dec 2017; cited 19 Jul 2023]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/322063118>.
13. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A collagen supplement improves skin hydration, elasticity, roughness, and density: Results of a randomized, placebo-Controlled, blind study. *Nutrients*. 2019;11(10): 2494.
14. Yi Jin, Xianye Cheng, Xin Huang, Fan Ding, Sae Rom Lee, Fengdi Wang, et al. The role of Hrd1 in ultraviolet (UV) radiation induced photoaging. [update 9 Nov 2020; cited 19 Jul 2023]. Available from: www.aging-us.com
15. Negari IP, Keshari S, Huang CM. Probiotic activity of *Staphylococcus epidermidis* induces collagen type i production through FFAR2/P-ERK signaling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–14.
16. Kim CM, Kim BY, Hye Suh D, Lee SJ, Moon HR, Ryu HJ. The efficacy of powdered polydioxanone in terms of collagen production compared with poly-L-lactic acid in a murine model. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1893–8.
17. Yusharyahya SN. Mekanisme penuaan kulit sebagai dasar pencegahan dan pengobatan kulit menua. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2021;9(2):150.
18. Han SH, Ballinger E, Choung SY, Kwon JY. Anti-photoaging effect of hydrolysates from pacific whiting skin via MAPK/AP-1, NF-κB, TGF-β/Smad, and Nrf-2/HO-1 signaling pathway in UVB-induced human dermal fibroblasts. *Mar Drugs*. 2022;20(5): 308.
19. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6): 868.
20. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147: 1–73.
21. Geervliet E, Bansal R. Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*. 2020;9(5): 1212.
22. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix Metalloproteinases (MMPs), the Main Extracellular Matrix (ECM) Enzymes in Collagen Degradation, as a Target for Anticancer Drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;177–83.
23. Nabila YA, Damayanti D, Handayani S, Setyaningrum T. The effect of lifestyle on skin aging. *Berkala Ilmu*

- Kesehatan Kulit dan Kelamin. 2021;33(2):110–5.
24. Longo C, Casari A, Beretti F, Cesinaro AM, Pellacani G. Skin aging: In vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):e73-82.
25. Gao W, Lin P, Hwang E, Wang Y, Yan Z, Ngo HTT, et al. Pterocarpus santalinus L. regulated ultraviolet B irradiation-induced procollagen reduction and matrix metalloproteinases expression through activation of TGF- β /Smad and inhibition of the MAPK/AP-1 pathway in normal human dermal fibroblasts. *Photochem Photobiol*. 2018;94(1):139–49.
26. Winda PS, Berawi KN, Karima N. Managemen Topikal Anti-Aging pada Kulit. *Medula*. 2019;9(1):237–43.
27. Permata YN, Husaana A. Pengaruh krim ekstrak ubi ungu (*Ipomoea batatas* var *ayumurasaki*) terhadap matriks metaloproteinase-1 dan Jumlah kolagen dermis tipe-I dan tipe-III (Penelitian eksperimental pada mencit BALB/c yang dipapar sinar UV-B). *Tunas Medika Jurnal Kedokteran & Kesehatan*. 2021;7(1).
28. Lago JC, Puzzi MB. The effect of aging in primary human dermal fibroblasts. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219165.
29. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: Potential for the development of new therapeutics. *Cells*. 2020;9(5):1313.
30. Levin M, Udi Y, Solomonov I, Sagi I. Next Generation Matrix Next generation matrix metalloproteinase inhibitors — Novel strategies bring new prospects. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(11):1927–39.
31. Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol*. 2015: 247–54.
32. Brînzea A, Nedelcu RI, Turcu G, Antohe M, Zurac SA, Ion DA. TIMPs expression in lentigo maligna/lentigo maligna melanoma versus aged skin-A Review of the literature and personal experience. *Rom J Morphol Embryol*. 2017(3):717–21.
33. Hu L, Tan J, Yang X, Tan H, Xu X, You M, et al. Polysaccharide extracted from *Laminaria japonica* delays intrinsic skin aging in mice. *Evidence-based Compl and Alternative Med*. 2016;2016: 5137386.
34. Yoshizaki N, Fujii T, Hashizume R, Masaki H. A polymethoxyflavone mixture, extracted from orange peels,

- suppresses the UVB-induced expression of MMP-1. *Exp Dermatol*. 2016;25:52–6.
35. Andarina R, Djauhari T. Antioksidan dalam dermatologi. *JKK*. 2017;4(1):39–48.
36. Jung H, Lee EH, Lee TH, Cho MH. The methoxyflavonoid isosakuranetin suppresses UV-B-induced matrix metalloproteinase-1 expression and collagen degradation relevant for skin photoaging. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1449.
37. Song YR, Lim WC, Han A, Lee MH, Shin EJ, Lee KM, et al. Rose petal extract (*Rosa gallica*) exerts skin whitening and anti-skin wrinkle effects. *J Med Food*. 2020;870–8.
38. Jeong EH, Yang H, Kim JE, Lee KW. Safflower seed oil and its active compound acacetin inhibit uvb-induced skin photoaging. *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(10):1567–73.
39. Ghasemi S, Stevens MR, Hosn Centro SA. Thread lift. Keyhan SO, Fattahi T, Bagheri SC, Bohluli B, Amirzade-Iranaq MH, editors. *Integrated Procedures in Facial Cosmetic Surgery*. 2021;629–34.
40. Cho SW, Shin BH, Heo CY, Shim JH. Efficacy study of the new Polycaprolactone thread compared with other commercialized threads in a murine model. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2743–9.