

Upregulation of Transforming Growth Factor- β Expression in UVB-Irradiated BALB/c Mice Skin

Nuraniar Bariq Kinayoh^{1*} & Aletheia Threskeia²

¹Program Studi Pendidikan dokter, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia;

²Program Studi Kedokteran, Universitas Kristen Petra, Surabaya, Indonesia;

Article History

Received : February 14th, 2026

Revised : February 25th, 2026

Accepted : March 04th, 2026

*Corresponding Author:

Nuraniar Bariq Kinayoh,
Program Studi Pendidikan
Dokter, Universitas Halu Oleo,
Kendari, Indonesia;

Email:

nuraniar.bariqkinayoh@uho.ac.id

Abstract: Chronic ultraviolet B (UVB) radiation induces progressive alterations in skin tissue that contribute to photoaging, while the involvement of Transforming growth factor- β (TGF- β) in this process remains unclear. This study aimed to analyze dermal TGF- β expression in the skin of BALB/c mice following chronic UVB irradiation. This true experimental study employed a post-test-only control group design, with 16 BALB/c mice divided into a normal control group (K1) and a UVB-exposed group (K2). Mice in group K2 were exposed to UVB at 1 minimal erythemal dose (MED; 240 mJ/cm²) six times per week for 27 days (24 exposures). Skin samples were collected immediately after the final exposure and analyzed using immunohistochemistry. Dermal TGF- β expression was significantly higher in the UVB-exposed group (17.70 ± 1.25) compared to the control group (11.08 ± 0.66) ($p < 0.05$). Chronic UVB exposure induces upregulation of dermal TGF- β expression, indicating altered regulation of this growth factor under prolonged inflammation. These findings provide preliminary evidence of altered TGF- β regulation under chronic UVB exposure and support further investigation into its role in photoaging.

Keywords: Chronic UVB exposure, Dermal remodeling, Transforming growth factor- β , UVB radiation.

Pendahuluan

Sinar ultraviolet B (UVB) merupakan salah satu komponen radiasi matahari yang memiliki energi tinggi (280-320 nm) dan mampu menembus lapisan epidermis kulit (Tobin, 2017). Meskipun proporsinya relatif kecil, yaitu sekitar 5% dibandingkan dengan spektrum UV lainnya, UVB bersifat lebih eritemogenik (Young et al., 2017). Paparan UVB akut dapat menyebabkan inflamasi, eritema (sunburn), pigmentasi (tanning), penekanan imunitas adaptif dan peningkatan imunitas bawaan, sedangkan paparan UVB kronik berperan dalam terjadinya photoaging yang selanjutnya dapat berkembang menjadi fotokarsinogenesis dan kanker kulit (Zhong et al., 2011). Oleh karena itu, radiasi sinar UVB dikarakteristikan sebagai agen karsinogenik dan mutagenik karena kemampuannya merusak

DNA secara langsung (Wahyuningsih, 2011; Weihermann et al., 2016).

Kulit yang terpapar sinar UVB akan terjadi peningkatan reactive oxygen species (ROS). Akumulasi ROS yang berlebihan menyebabkan stres oksidatif, seperti kerusakan oksidatif pada DNA, lipid, protein struktural, termasuk kolagen dan elastin. Selain itu, peningkatan ROS akan mengaktifasi jalur persinyalan intraseluler mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan nuclear factor-kappa B (NF- κ B). Aktivasi jalur ini memicu transkripsi activator protein-1 (AP-1), yang selanjutnya meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi dan matrix metalloproteinases (MMPs), khususnya MMP-1, sebagai enzim utama degradasi kolagen dermis (Zhong et al., 2011; Rossetti et al., 2011). Disisi lain, Transforming growth factors- β (TGF- β) merupakan sitokin penting yang berperan

dalam menjaga homeostatis matriks ekstraseluler kulit (ECM). Fibroblast dermis aktif memproduksi TGF- β . Melalui jalur sinyal TGF- β /Smad, TGF- β berperan dalam pengaturan aktivitas fibroblas dan keseimbangan sintesis serta degradasi komponen dermis, seperti serat kolagen dan elastin (Zhong et al., 2011).

Sejumlah penelitian melaporkan bahwa paparan UVB akut dapat menurunkan ekspresi dan aktivitas TGF- β akibat inhibisi oleh stres oksidatif dan AP-1, sehingga mempercepat degradasi kolagen dan memperparah tanda-tanda penuaan kulit (El-Domyati & Medhat, 2017; Weihermann et al., 2016). Namun, sebagian besar temuan tersebut didasarkan pada model paparan UVB akut atau observasi jangka pendek. Respons TGF- β pada paparan UVB kronik dan berulang, yang lebih merepresentasikan paparan sinar matahari sehari-hari, masih belum sepenuhnya dipahami. Studi ilmiah terbaru melaporkan bahwa paparan UV kronik dapat menginduksi respons remodeling dermis yang ditandai dengan aktivasi fibroblas, perubahan komposisi ECM, dan reaktivasi jalur TGF- β sebagai bagian dari proses reparatif dan fibrotik jangka panjang (Rittié & Fisher, 2002; Key & Wang, 2021 ; Tang et al., 2024). Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi TGF- β dapat berubah secara dinamis bergantung pada durasi paparan dan fase biologis jaringan kulit

Berdasarkan penjelasan diatas, dapat diketahui bahwa masih terdapat perbedaan pemahaman mengenai regulasi TGF- β pada paparan UVB. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis ekspresi TGF- β pada dermis kulit mencit BALB/c setelah paparan UVB kronik. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data awal mengenai perubahan ekspresi TGF- β pada kondisi paparan UVB jangka panjang sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

Bahan dan Metode

Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan selama sekitar satu bulan di Laboratorium Hewan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga untuk pemeliharaan hewan coba dan paparan UVB. Pengambilan sampel dan pemeriksaan ekspresi TGF- β dilakukan di

Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental*) dengan rancangan penelitian *post test only control group design*, dimana pengambilan data dilakukan setelah pemberian perlakuan paparan UVB kronik terakhir.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/c berusia 5 minggu dengan berat 20-25 gram dan bebas patogen spesifik (*specific pathogen free*). Jumlah sampel yang digunakan sejumlah 16 ekor yang dibagi menjadi 2 kelompok secara random, yaitu kelompok normal (K1, n=8) dan kelompok sakit/paparan UVB (K2, n=8). Penentuan jumlah sampel mengacu pada rumus *lemeshow*, dengan jumlah sampel yaitu 8 ekor per kelompok. Variabel bebas pada penelitian ini adalah paparan UVB dengan dosis 1 *Minimal Erythematol dose* (MED), yaitu 240 mJ/cm² yang diberikan sebanyak sebanyak 6 kali/minggu selama 27 hari (24 kali). Variabel terikat adalah ekspresi TGF- β pada fibroblast dermis yang diukur melalui pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibody monoclonal anti-TGF- β (Santa cruz biotechnology, inc.). Pengambilan data dilakukan dengan menghitung jumlah fibroblas dermis yang mengekspresikan TGF- β .

Prosedur Penelitian

Mencit yang digunakan pada penelitian ini akan diberikan aklimatisasi selama 7 hari sebelum digunakan dalam penelitian ini. Setelah masa aklimatisasi, punggung mencit akan di cukur menggunakan alat pencukur dengan luas 2,5 x 4 cm² (10 cm²). Pencukuran dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari luka pada kulit mencit. Pencukuran dilakukan setiap satu minggu sekali selama periode penelitian untuk memastikan area tetap bebas rambut agar paparan UVB tidak terhalang.

Paparan sinar UVB hanya diberikan pada kelompok K2, sedangkan kelompok K1 tidak mendapatkan paparan UVB. Paparan diberikan di dorsum (punggung) mencit sebanyak 6 kali/minggu selama 27 hari (total 24 kali paparan). Dosis sinar UVB yang diberikan sebesar 1 MED (240 mJ/cm²), dengan jarak

lampu UVB 18 cm di atas dorsum mencit dan durasi paparan 35 menit/paparan. Total kumulatif dosis UVB yang diberikan sebesar 5760 mJ/cm. Selama paparan, mencit ditempatkan di wadah khusus untuk membatasi gerakan dan memastikan area dorsum terpapar secara merata.

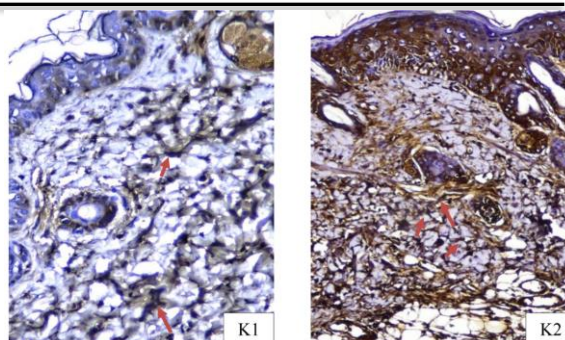
Hari ke-27 setelah paparan terakhir dilakukan, semua mencit dianestesi dan dilakukan pengambilan jaringan kulit dorsal mencit sampai kedalaman dermis di area yang mengalami kerusakan. Semua jaringan yang telah didapatkan kemudian di fiksasi menggunakan larutan formalin 10% (formaldehid 37-40%) dan dibuat dalam bentuk blok paraffin untuk dilakukan pemeriksaan ekspresi TGF- β . Ekspresi TGF- β diperiksa menggunakan metode imunohistokimia yang menggunakan antibody monoklonal anti-TGF- β (Santa cruz biotechnology, inc.). Dalam penelitian ini ekspresi TGF- β diukur dengan cara menghitung jumlah fibroblast di dermis yang mengekspresikan TGF- β . Ekspresi TGF- β dibaca menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x pada 5 lapangan pandang.

Analisis Data Penelitian

Analisis statistik dilakukan menggunakan uji *independent samples t-test* untuk menilai perbedaan rerata ekspresi TGF- β antara dua kelompok. Sebelum analisis, data diuji normalitasnya terlebih dahulu menggunakan uji Shapiro-Wilk dan uji homogenitas menggunakan uji Lavene. Seluruh analisis statistik menggunakan SPSS.

Hasil dan Pembahasan

Ekspresi TGF- β dinilai dengan menghitung jumlah fibroblast di dermis yang menunjukkan imunoreaktivitas positif terhadap TGF- β . Fibroblast yang mengekspresikan TGF- β tampak sebagai sel berbentuk spindle dengan pewarnaan coklat, sedangkan sel yang tidak mengekspresikan TGF- β tampak berwarna biru atau ungu. Pada Gambar 1, fibroblast positif TGF- β ditunjukkan dengan panah merah.



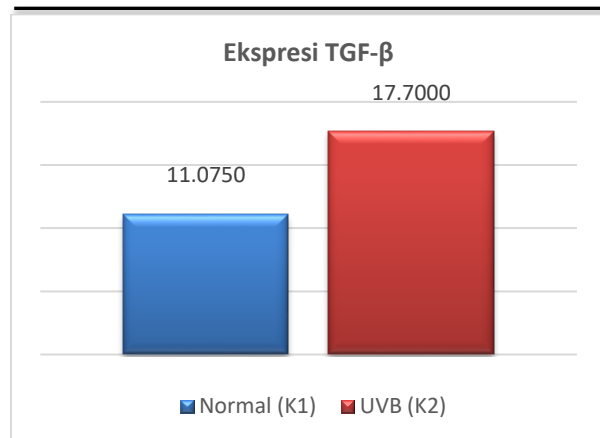
Gambar 1. Ekspresi TGF- β dalam sel fibroblast

Hasil pengukuran ekspresi TGF- β pada jaringan kulit dorsal mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c menunjukkan bahwa ekspresi TGF- β pada kelompok paparan UVB (K2) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal (K1). Pengukuran ekspresi TGF- β dilakukan pada lima lapangan pandang untuk setiap sampel, kemudian dirata-ratakan. Nilai rerata ekspresi TGF- β per sampel disajikan pada tabel berikut.

Tabel 1. Rerata ekspresi TGF- β per sampel berdasarkan lima lapangan pandang

Kode Sampel	Rerata Ekspresi TGF- β
K1-1	9,8
K1-2	11,2
K1-3	11,4
K1-4	10,8
K1-5	11
K1-6	11,6
K1-7	10,8
K1-8	12
K2-1	16
K2-2	16,2
K2-3	17,6
K2-4	19,6
K2-5	19
K2-6	18,2
K2-7	17,8
K2-8	17,2

Berdasarkan nilai rerata ekspresi TGF- β per sampel, selanjutnya dihitung rerata ekspresi TGF- β per kelompok. Rerata ekspresi TGF- β pada kelompok K2 sebesar 17,7000, sedangkan pada kelompok K1 sebesar 11,0750. Perbandingan rerata ekspresi TGF- β antar kelompok disajikan dalam gambar 2.



Gambar 2. Rerata ekspresi TGF-β per Kelompok

Analisis statistik yang digunakan untuk menilai perbedaan Selanjutnya rerata ekspresi TGF-β antara dua kelompok pada penelitian ini adalah uji *independent samples t-test*. Sebelum melakukan uji tersebut, perlu dilakukan uji normalitas dan homogenitas terhadap data ekspresi TGF-β pada kelompok normal dan UVB. Uji normalitas yang digunakan adalah uji Shapiro–Wilk. Hasil uji Shapiro–Wilk menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,740 untuk kelompok normal dan 0,846 untuk kelompok UVB. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa data pada penelitian ini terdistribusi normal ($p > 0,05$).

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Shapiro–Wilk

Tests of Normality						
Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a	Statistic		Sig.	Shapiro-Wilk	
		Statistic	df		Statistic	df
Eksresi TGF-β Normal	.213	8	.200*	.953	8	.740
UVB	.135	8	.200*	.964	8	.846

*. This is a lower bound of the true significance.
 a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 3. Hasil Uji Homogenitas Lavene

Independent Samples Test			
Eksresi TGF-β	Equal variances assumed	Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
	Equal variances assumed	2.542	.133
	Equal variances not assumed		

Uji Levene yang digunakan untuk melihat homogenitas data pada kedua kelompok. Pada uji ini menunjukkan nilai sebesar 0,133. Hal ini

menunjukkan data bersifat homogen ($p > 0,05$). Dari hasil uji normalitas dan homogenitas, dapat disimpulkan bahwa analisis statistik pada penelitian ini dapat menggunakan uji *independent samples t-test*. Hasil uji analisis tersebut menunjukkan bahwa rerata ekspresi TGF-β pada kelompok paparan UVB ($17,7000 \pm 1,25$) lebih tinggi dibandingkan kelompok normal ($11,0750 \pm 0,66$), dan perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Tabel 4. Hasil Uji *Independent Samples T-test*

Eksresi TGF-β	Rata-Rata ± SD	Nilai p
Normal (K1)	11,0750 ± 0,6585	0,000
UVB (K2)	17,7000 ± 1,2513	

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan rerata ekspresi transforming growth factor-β (TGF-β) yang bermakna secara statistik antara kelompok normal (K1) dan kelompok paparan UVB (K2). Kelompok K2 yang mendapatkan paparan sinar UVB kronik selama 27 hari menunjukkan ekspresi TGF-β dermis yang lebih tinggi dibandingkan kelompok K1. Temuan ini menunjukkan bahwa paparan UVB kronik berhubungan dengan perubahan regulasi ekspresi TGF-β pada kulit mencit BALB/c.

TGF-β merupakan sitokin pleiotropik yang berperan penting dalam menjaga homeostasis matriks ekstraseluler (extracellular matrix, ECM), khususnya pada dermis (Key & Wang, 2021). Pada kondisi fisiologis, TGF-β disintesis oleh fibroblas dermis dan bekerja melalui jalur persinyalan TGF-β/Smad. Aktivasi jalur ini dimulai dari ikatan TGF-β dengan reseptor tipe II (TβRII), yang kemudian merekrut dan mengaktifasi reseptor tipe I (TβRI). Aktivasi kompleks reseptor ini akan memfosforilasi Smad2 dan Smad3, yang selanjutnya berikatan dengan Smad4 dan berpindah ke inti sel untuk mengatur transkripsi gen yang terlibat dalam sintesis kolagen, elastin, fibronektin, serta penghambatan aktivitas matriks metalloproteinases (MMP) (Quan et al., 2013 ; Ciazynska et al., 2018; Shin et al., 2019). Dengan demikian, jalur TGF-β/Smad berperan sebagai penyeimbang terhadap degradasi ECM dan sangat menentukan integritas struktural dermis (Quan et al., 2009).

Secara teoritis, paparan sinar UVB pada kulit dilaporkan mengganggu jalur persinyalan

TGF- β /Smad. Radiasi UVB meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS) yang mengaktifasi jalur mitogen-activated protein kinase (MAPK), terutama ERK, JNK, dan p38. Aktivasi jalur ini menginduksi faktor transkripsi activator protein-1 (AP-1) dan nuclear factor-kappa B (NF- κ B). AP-1 diketahui dapat menghambat sinyal TGF- β dengan menurunkan ekspresi reseptor TGF- β tipe II (T β RII), sehingga mengurangi respons sel terhadap TGF- β dan menekan sintesis kolagen (Hwang et al., 2011; Shin et al., 2019). Oleh karena itu, banyak penelitian sebelumnya melaporkan penurunan ekspresi atau aktivitas TGF- β pada kulit yang terpapar UVB, terutama pada model paparan akut.

Namun, temuan dalam penelitian ini menunjukkan peningkatan ekspresi TGF- β pada paparan UVB kronik. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh perbedaan durasi, frekuensi, dan konteks biologis paparan UVB. Penelitian-penelitian yang melaporkan penurunan TGF- β umumnya menggunakan model paparan UVB akut atau observasi jangka pendek, yang merepresentasikan fase awal cedera kulit dengan dominasi respons inflamasi dan degradasi jaringan. Sebaliknya, paparan UVB kronik dan berulang dapat memicu perubahan respons jaringan yang lebih kompleks dan dinamis, termasuk perubahan regulasi faktor pertumbuhan.

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan hasil yang sejalan dengan temuan penelitian ini. Wang dan Kochevar (2005) melaporkan bahwa paparan UVB berulang pada kultur sel kulit dapat meningkatkan ekspresi dan aktivasi TGF- β , yang diduga berkaitan dengan mekanisme fotoadaptasi terhadap kerusakan matriks ekstraseluler. Zheng et al. (2017) juga melaporkan bahwa pada kondisi photodamage kronik, ekspresi komponen jalur TGF- β /Smad dapat meningkat dan dipengaruhi oleh aktivitas protease seperti MMP dan katepsin G. Studi Ciążyńska et al. (2018) menunjukkan bahwa paparan UV kronik dapat menyebabkan disregulasi faktor pertumbuhan, termasuk peningkatan TGF- β , yang berhubungan dengan perubahan komposisi ECM dan proses fibrosis dermis.

Secara biologis, peningkatan ekspresi TGF- β pada paparan UVB kronik dapat berhubungan dengan peran ROS dalam mengatur

aktivasi TGF- β . ROS tidak hanya berperan sebagai mediator kerusakan sel, tetapi juga dapat memfasilitasi aktivasi TGF- β laten (Key & Wang, 2021 ; Tang et al 2024). TGF- β disekresikan dalam bentuk kompleks laten yang terikat dengan latency-associated protein (LAP). Aktivasi protease, termasuk MMP-2 dan MMP-9, dapat memecah kompleks LAP sehingga melepaskan TGF- β aktif yang mampu berikatan dengan reseptornya (Annes et al., 2003; Wang & Kochevar, 2005). Dengan demikian, pada kondisi stres oksidatif kronik, peningkatan aktivitas protease dapat meningkatkan ketersediaan TGF- β aktif meskipun jalur sinyalnya secara parsial terhambat.

Meskipun demikian, hasil penelitian ini tidak secara langsung mengevaluasi aktivitas jalur TGF- β /Smad, sintesis kolagen, maupun perubahan komponen ECM lainnya. Oleh karena itu, peningkatan ekspresi TGF- β yang ditemukan hanya dapat diinterpretasikan sebagai perubahan regulasi ekspresi sitokin tersebut, dan belum dapat disimpulkan sebagai bukti langsung terjadinya remodeling dermis atau fibrosis. Temuan ini lebih tepat dipandang sebagai data awal yang menunjukkan bahwa respons TGF- β terhadap paparan UVB kronik berbeda dengan respons pada paparan akut.

Dengan demikian, penelitian ini memberikan kontribusi terhadap pemahaman bahwa regulasi TGF- β pada kulit yang terpapar UVB bersifat kontekstual dan dipengaruhi oleh durasi serta pola paparan. Peningkatan ekspresi TGF- β pada paparan UVB kronik yang ditemukan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa jalur faktor pertumbuhan dapat mengalami perubahan regulasi yang berbeda dari paradigma klasik penurunan TGF- β pada paparan UVB akut. Penelitian lanjutan yang mengkaji jalur TGF- β /Smad, aktivitas MMP, serta perubahan struktural ECM diperlukan untuk menjelaskan secara komprehensif peran TGF- β dalam proses respons kulit terhadap paparan UVB jangka panjang.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa paparan sinar UVB kronik selama 27 hari menyebabkan peningkatan ekspresi TGF- β pada dermis kulit mencit BALB/c dibandingkan dengan kelompok

normal. Perbedaan rerata ekspresi TGF- β antara kelompok paparan UVB dan kelompok normal terbukti bermakna secara statistik. Temuan ini menunjukkan bahwa regulasi ekspresi TGF- β pada kulit yang terpapar UVB bersifat dinamis dan dipengaruhi oleh durasi serta pola paparan. Meskipun secara teoritis paparan UVB sering dikaitkan dengan penurunan jalur TGF- β pada kondisi akut, hasil penelitian ini memberikan bukti bahwa pada paparan UVB kronik dapat terjadi peningkatan ekspresi TGF- β . Namun, peningkatan ekspresi tersebut belum dapat diinterpretasikan sebagai bukti langsung terjadinya remodeling dermis, karena penelitian ini hanya menilai ekspresi TGF- β tanpa mengevaluasi komponen matriks ekstraseluler atau jalur persinyalan terkait. Oleh karena itu, hasil penelitian ini dapat dipandang sebagai data awal yang berkontribusi pada pemahaman peran TGF- β dalam respons kulit terhadap paparan UVB jangka panjang dan menjadi dasar bagi penelitian lanjutan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih Penulis ucapkan kepada semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

Referensi

- Annes, J. P., Munger, J. S., & Rifkin, D. B. (2003). Making sense of latent TGF- β activation. *Journal of Cell Science*, 116(2), 217–224.
<https://doi.org/10.1242/jcs.00229>
- Ciazynska, M., ednarski, I.A., Wodz, K., Narbutt, J., Sojanek, M., Wozniacka, A., & Lesiak, A. (2018). Impact of Ultraviolet Radiation on Expression of Transforming Growth Factor β , Smad2, Metalloproteinases-1, -3, -8, -9, Cathepsin K and Progerin. *Photochemistry and Photoiology*, 94, 362-369.
<https://doi.org/10.1111/php.12866>
- El-domyati, M., & Medhat, W. (2017). Textbook of Aging Skin. *Textbook of Aging Skin*.
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6>.
- Hwang, K.-A., Yi, B.-R., & Choi, K.-C. (2011). Molecular Mechanisms and In Vivo Mouse Models of Skin Aging Associated with Dermal Matrix Alterations.

- Laboratory Animal Research, 27(1), 1.
<https://doi.org/10.5625/lar.2011.27.1.1>
- Ke, Y., & Wang, X. J. (2021). TGF β signaling in photoaging and UV-induced skin cancer. *J Invest Dermatol*. 141(4 Suppl): 1104–1110. doi:10.1016/j.jid.2020.11.007.
- Quan, T., Little, E., Quan, H., Qin, Z., 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. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(5), 1362–1366.
<https://doi.org/10.1038/jid.2012.509>
- Quan, T., Qin, Z., Xia, W., Shao, Y., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2009). Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 14(1), 20–24.
<https://doi.org/10.1038/jidsymp.2009.8>
- Rittié, L., & Fisher, G. J. (2002). UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing research reviews*, 1(4), 705–720. 10.1016/s1568-1637(02)00024-7.
- Rossetti, D., Kielmanowicz, M. G., Vigodman, S., Hu, Y. P., Chen, N., Nkengne, A., ... & Lin, C. B. (2011). A novel anti-ageing mechanism for retinol: induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation. *International journal of cosmetic science*, 33(1), 62-69.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00588.x>
- Shin, J. W., Kwon, S. H., Choi, J. Y., Na, J. I., Huh, C. H., Choi, H. R., & Park, K. C. (2019). Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2126.
<https://doi.org/10.3390/ijms20092126>
- Tang, X., Yang, T., Yu, D., Xiong, H., Zhang, S. (2024). Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. *Environment International*, 185.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108535>.
- Tobin, D. J. (2017). Introduction to skin aging. *Journal of Tissue Viability*, 26(1), 37–46.

- <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.03.002>
Wahyuningsih, K. A. (2011). Astaxanthin Memberikan Efek Proteksi Terhadap Photoaging. *Journal of Medicine*, 10(3), 149–160.
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:138768136>
- Wang, X., & Kochevar, I. E. (2005). Involvement of UVB-induced reactive oxygen species in TGF- β biosynthesis and activation in keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 38(7), 890–897.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.005>
- W Weiermann, A. C., Lorencini, M., Brohem, C. A., & De Carvalho, C. M. (2017). Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *International journal of cosmetic science*, 39(3), 241-247.
<https://doi.org/10.1111/ics.12372>
- Young, A. R., Claveau, J., & Rossi, A. B. (2017). Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), S100–S109.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.038>
- Zhong, J., Hu, N., Xiong, X., Lei, Q., & Li, L. (2011). A novel promising therapy for skin aging: dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- β /Smad and p38 MAPK signaling pathway. *Medical hypotheses*, 76(3), 343-346.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.10.035>