

REVIEW: PENGARUH SUPLEMENTASI ASTAXANTHIN DALAM MENCEGAH PHOTOAGING

Effect of Astaxanthin Supplementation to Prevent Photoaging : a Review

Nuraini Ekawati ^{(1)*}, Fitri Wulandari ⁽¹⁾

⁽¹⁾Program Studi Farmasi, Universitas Diponegoro, Semarang

Email : nuraini.ekawati@fk.undip.ac.id

ABSTRAK

Indonesia merupakan negara tropis dengan paparan sinar matahari yang tinggi. Salah satu faktor ekstrinsik yang dapat menyebabkan efek penuaan pada kulit adalah radiasi ultraviolet (UV) dari sinar matahari (*photoaging*). Paparan radiasi UV yang berlebihan akan meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga menyebabkan penurunan kemampuan sistem enzim antioksidan endogen dan memungkinkan dibutuhkan faktor perlindungan dari luar untuk mencegah *photoaging*. Artikel bertujuan untuk membahas pengaruh suplementasi Astaxanthin (AST) dalam melawan *photoaging*. AST merupakan pigmen kemerahan yang terdapat pada hewan laut dengan aktivitas antioksidan yang tinggi melalui mekanisme *radical scavenging*. Suplementasi AST dapat digunakan untuk mencegah *photoaging* karena kemampuannya dalam menekan produksi ROS, mencegah penipisan lapisan kolagen, mencegah perubahan morfologi kulit dan pembentukan kerutan pada kulit.

Kata kunci: *Astaxanthin, Photoaging, Antioksidan, Reactive Oxygen Species (ROS)*

ABSTRACT

Indonesia is a tropical country with high sun exposure. One of the extrinsic factors that causes the effects of aging on the skin is ultraviolet (UV) radiation from the sunlight (*photoaging*). Excessive exposure of UV radiation increases the production of *Reactive Oxygen Species* (ROS) resulting in decrease the ability of endogenous antioxidant enzyme systems and allows the need for external protection factors to prevent *photoaging*. The article aims to discuss the effects of Astaxanthin (AST) supplementation against to *photoaging*. Astaxanthin (AST) is a reddish pigment found in marine animals with high antioxidant activity through the mechanism of *radical scavenging*. AST supplementation can be used to prevent *photoaging* due to its ability to suppress ROS production, and prevent thinning of the collagen layer, changes in skin morphology as well as the formation of wrinkles on the skin.

Keywords: *Astaxanthin, Photoaging, Antioxidants, Reactive Oxygen Species (ROS)*

PENDAHULUAN

Penuaan kulit merupakan suatu proses biologis yang kompleks dan

dipengaruhi oleh berbagai faktor internal dan eksternal (Kochanek *et al.*, 2000). Penuaan kulit ditandai dengan perubahan struktur dan

fisiologis pada lapisan kulit yang menyebabkan berubahnya penampilan kulit (Baki & Alexander S., 2015). Secara umum, penuaan kulit dibagi menjadi dua, yaitu penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan intrinsik disebut juga dengan penuaan kronologis, yaitu penuaan kulit yang terkait dengan bertambahnya usia. Sedangkan penuaan ekstrinsik adalah penuaan yang disebabkan oleh pengaruh faktor eksternal seperti sinar matahari, polusi udara, dan merokok (Landau, 2007; Vierkötter et al., 2010). Penyebab utama terjadinya penuaan ekstrinsik adalah paparan sinar matahari, sehingga penuaan ekstrinsik sering disebut sebagai penuaan dini atau *photoaging* (Tobin, 2017).

Negara Indonesia adalah negara tropis yang terletak di sepanjang garis khatulistiwa sehingga mendapatkan paparan sinar matahari yang cukup tinggi di sepanjang tahun. Paparan sinar matahari mengandung radiasi ultraviolet (UV) yang dapat berdampak buruk bagi kesehatan kulit. Radiasi UV yang mencapai permukaan bumi terdiri atas UV A (sekitar 95%) dan UV B (sekitar 5%) (Baki & Alexander S., 2015). Paparan radiasi UV dapat memicu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang selanjutnya akan diikuti dengan ekspresi gen maupun protein yang memicu kerusakan kulit dan kanker kulit (Hart & Norval, 2018).

Kulit manusia mempunyai mekanisme pertahanan alami untuk menahan bahaya radiasi UV. Melanin merupakan pigmen warna pada kulit yang berperan sebagai barier fisik dan *adsorbent* sehingga dapat melindungi kulit dari bahaya radiasi UV. Namun demikian, efikasi melanin

sebagai sunscreen berada pada kisaran SPF 1,5-2 yang artinya hanya dapat mengabsorpsi radiasi UV sebesar 50-75% saja (Brenner & Hearing, 2009). Kulit juga memiliki berbagai biomolekul sebagai mekanisme pertahanan alami dalam mereduksi ROS, seperti enzim superoxide dismutase, katalase, glutathione peroxidase, vitamin C dan E (Natarajan et al., 2014). Namun terjadinya ketidakseimbangan karena pembentukan ROS yang berlebih, menyebabkan biomolekul ini tidak mampu bekerja secara maksimal, sehingga terjadi stress oksidatif yang akhirnya dapat memicu kerusakan sel (de Jager et al., 2017). Oleh karena itu, diperlukan suatu suplemen yang dapat melindungi kulit dari kerusakan akibat paparan radiasi UV.

Astaxanthin (AST) merupakan suatu pigmen kemerahan yang secara alami terdapat pada hewan laut, seperti udang, kepiting, salmon, dan mikroalga (Ambati et al., 2014). AST memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi melalui mekanisme *radical scavenging* (Hussein et al., 2006; Mori et al., 2013). AST dilaporkan memiliki beberapa aktivitas farmakologi, seperti antiinflamasi, gastroprotektif, hepatoprotektif, kardioprotektif, neuroprotektif, antidiabetes, dan antikanker (Yuan et al., 2011). Karena memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, AST juga berpotensi mencegah kerusakan kulit akibat radiasi UV. Dalam artikel ini, akan dibahas lebih lanjut mengenai efektivitas AST dalam mencegah kerusakan kulit yang disebabkan oleh radiasi UV A maupun UV B.

METODE

Artikel ini membahas tentang efikasi AST dalam melawan tanda tanda penuaan

kulit yang disebabkan oleh radiasi UV A maupun UV B. Sumber data didapatkan dari penelitian secara *in vitro*, *in vivo*, maupun uji klinis yang menggunakan induksi radiasi UV A maupun UV B untuk memicu terjadinya tanda tanda penuaan.

PEMBAHASAN

Mekanisme *Photoaging*

Reaksi biokimia yang kompleks dapat terjadi pada kulit manusia dengan adanya induksi radiasi UV. Peradangan dan produksi ROS yang berlebihan adalah penyebab utama kerusakan kulit akibat radiasi UV (Pillai *et al.*, 2005). Paparan radiasi UV secara terus menerus dapat menghabiskan antioksidan seluler dan mengurangi efisiensi sistem enzim antioksidan sehingga akhirnya akan memicu kerusakan DNA (Takashima & Bergstresser, 1996). Peradangan dan ROS menyebabkan kerusakan oksidatif pada protein seluler, lipid, dan karbohidrat. Molekul molekul ini akan menumpuk pada lapisan kulit dan berkontribusi terhadap terjadinya *photoaging* (Pillai *et al.*, 2005).

Pengaruh radiasi UV terhadap penuaan kulit telah diinvestigasi secara *in vivo* dan *in vitro*. Radiasi UV diketahui dapat mengurangi produksi prokolagen dan meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) (Park & Hwang, 2011). MMP adalah keluarga enzim pengurai yang berperan dalam proses degradasi kolagen.

ROS berperan sebagai *secondary messenger* yang dapat memicu meningkatkan regulasi *activator protein-1* (AP-1) menghasilkan degradasi kolagen dan inhibisi sintesis prokolagen (Fisher *et al.*, 2002; Xu & Fisher, 2005). Peningkatan regulasi AP-1

akan menghambat transduksi sinyal *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang berakibat menurunkan sintesis prokolagen tipe 1 dan akhirnya menurunkan jumlah kolagen tipe 1 (Fisher *et al.*, 2002; Quan *et al.*, 2004). Defisiensi kolagen akan menyebabkan munculnya tanda tanda penuaan dini, seperti berkurangnya kekenyalan kulit, munculnya garis halus, dan keriput pada kulit (Baki & Alexander S., 2015; Pandel *et al.*, 2013).

Efektivitas Astaxanthin sebagai Antioksidan

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas melalui reaksi redoks dengan menyumbangkan elektronnya. Penstabilan radikal bebas diperlukan untuk mencegah terjadinya kerusakan DNA pada sel (Dontha, 2016). ROS, *Reactive Nitrogen Species* (RNS), dan singlet oksigen merupakan contoh-contoh radikal bebas yang dapat terbentuk setelah paparan radiasi UV (de Jager *et al.*, 2017).

Uji kemampuan AST dalam menekan jumlah radikal bebas akibat radiasi UV telah dilakukan secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian menggunakan kultur sel HaCaT keratinocytes menunjukkan bahwa paparan radiasi UV B dapat menyebabkan peningkatan level *inducible Nitrogen Oxide Species* (iNOS) pada level mRNA (Yoshihisa *et al.*, 2014). Pada penelitian ini diketahui bahwa pemberian AST dapat menekan pembentukan *Nitric Oxide* (NO) melalui penurunan ekspresi iNOS. NO merupakan suatu *Reactive Nitrogen Species* (RNS). ROS/RNS sering disebut dengan radikal bebas (de Jager *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa ada peningkatan jumlah ROS sebanyak 3x lipat pada dermis dan pembuluh darah kapiler mencit setelah diberi paparan sinar UV A jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan ROS yang diinduksi radiasi UV A ini dapat dikurangi dengan suplementasi AST secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB. Astaxanthin pada pemberian secara oral akan diabsorpsi di usus kecil, didistribusikan ke plasma dan eritrosit (Nakagawa *et al.*, 2011), ke otak melalui sawar darah otak (Manabe *et al.*, 2018), dan ke kulit termasuk dermis dan epidermis (Komatsu *et al.*, 2017). AST diduga menggunakan aktivitas antioksidannya pada lapisan dermis dan epidermis untuk melindungi kulit dari kerusakan akibat radiasi UV.

Penelitian lain menunjukkan bahwa AST yang diformulasikan ke dalam suatu liposom dan diaplikasikan secara topikal pada kulit mencit terbukti dapat mengurangi pembentukan singlet oksigen hingga 88% (Hama *et al.*, 2012). Hal ini menunjukkan bahwa formulasi liposomal AST memiliki aktivitas antioksidan yang poten. Singlet oksigen merupakan mayoritas ROS yang dihasilkan setelah radiasi UV. Singlet oksigen diketahui dapat menginduksi ekspresi kolagenase yang berperan dalam proses penuaan kulit karena menyebabkan penurunan jumlah/penguraian kolagen (Scharffetter-kochaneka *et al.*, 1993).

Beberapa penelitian di atas menunjukkan bahwa AST mampu melawan radikal bebas yang terbentuk akibat paparan radiasi sinar UV A maupun UV B. AST memiliki struktur molekul yang unik sehingga mampu mengikat radikal bebas

melalui mekanisme *radical scavenging* (Brotosudarmo *et al.*, 2020).

Efek Astaxantın pada Kelembaban Kulit

Kelembaban kulit memainkan peranan penting dalam menentukan sifat-sifat kulit. Kadar air yang normal pada kulit adalah sekitar 80%. Kadar air yang normal pada kulit menyebabkan kulit tampak halus, lembut, dan bersinar. Sebaliknya kulit dengan kadar air di bawah normal, akan menunjukkan garis-garis halus berlebih, membuat kulit terasa kering, dan dapat timbul kemerahan serta rasa gatal (Baki & Alexander S., 2015).

Pada kulit normal, akan ada pergerakan air secara terus-menerus dari bagian bawah menuju ke lapisan yang lebih atas (dimana air pada lapisan atas ini akan mengalami penguapan). Istilah yang digunakan untuk menggambarkan hidrasi kulit adalah *Transepidermal Water Lost* (TEWL). TEWL didefinisikan sebagai jumlah air yang hilang dari kulit ($\text{gram/m}^2/\text{jam}$). Lapisan keratin pada *stratum corneum*, *Natural Moisturizing Factor* (NMF), dan intracelluler lipid akan menjaga TEWL tetap berada pada nilai minimum (Baki & Alexander S., 2015).

Uji klinis pengaruh suplementasi AST terhadap kelembaban kulit telah dilakukan pada sukarelawan sehat dengan range usia 30-60 th. Pada penelitian ini, subjek uji diberi paparan radiasi UV B sebelum dan setelah mendapatkan suplementasi oral AST selama 9 minggu dengan dosis 4 mg. Terjadi penurunan kelembaban kulit pada kelompok placebo 7 hari setelah paparan radiasi UV B. Pemberian suplementasi AST dapat mengurangi

penurunan kelembaban kulit yang diakibatkan paparan radiasi UV B (Ito et al., 2018).

Penurunan kelembaban kulit setelah mendapat paparan radiasi UV diduga terjadi akibat adanya peningkatan TEWL dan penurunan jumlah NMF. Paparan UV A diketahui dapat meningkatkan TEWL dan menurunkan kadar *Pyroglutamic Acid* (PCA) pada kulit mencit. PCA adalah mayoritas NMF yang ada di epidermis. Peningkatan TEWL dan penurunan kadar PCA ini dapat ditekan secara signifikan dengan pemberian suplementasi AST secara oral selama 70 hari (Komatsu et al., 2017).

Paparan di atas menunjukkan bahwa suplementasi AST dapat digunakan untuk menekan penurunan kelembaban kulit yang disebabkan oleh radiasi UV A maupun UV B karena kemampuannya dalam menekan peningkatan TEWL dan menekan penurunan jumlah NMF.

Efek Astaxanthin pada Lapisan Kolagen pada Kulit

Kolagen adalah suatu protein yang membentuk jaringan penghubung dan jaringan ikat pada tubuh manusia, khususnya pada kulit, sendi, dan tulang (Rodriguez et al., 2017). Kolagen sangat erat kaitannya dengan penuaan kulit. Terdapat beberapa tipe kolagen yang ada di dalam jaringan tubuh manusia. Diantara berbagai jenis kolagen tersebut, kolagen tipe 1 adalah yang paling banyak ditemukan di lapisan dermis kulit. Sekitar 80-85% dari total kolagen yang ada di lapisan dermis merupakan kolagen tipe 1 (Baumann & Saghari, 2009; Krieg et al., 2012).

Suplementasi AST secara oral diketahui dapat meningkatkan densitas kolagen pada lapisan kulit. Penelitian menggunakan HR-1 Hairless Mice menunjukkan bahwa induksi radiasi UV A dapat menurunkan densitas kolagen sebesar 20% bila dibandingkan dengan hewan uji yang tidak diinduksi radiasi UV A. Suplementasi AST secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB pada kelompok hewan uji yang mendapat radiasi UV A sekaligus suplementasi AST menunjukkan kenaikan densitas kolagen sebesar 20% bila dibandingkan dengan hewan uji yang hanya mendapat induksi radiasi UV A tanpa suplementasi AST (Li et al., 2020).

Selain pemberian secara oral, aplikasi AST secara topikal juga terbukti dapat meningkatkan ketebalan lapisan kolagen pada kulit. Penelitian menggunakan mencit menunjukkan bahwa telah terjadi penipisan lapisan kolagen secara signifikan pada kelompok yang diberi induksi radiasi UV A. *Pretreatment* menggunakan liposomal AST secara topikal sebelum induksi radiasi UV A terbukti dapat mencegah penipisan lapisan kolagen. Kelompok yang diberi *pretreatment* liposomal AST kemudian diberi radiasi UV A memiliki ketebalan lapisan kolagen yang hampir sama dengan kelompok hewan uji yang tidak mendapat induksi radiasi UV A. Hal ini menunjukkan bahwa *pretreatment* dengan liposomal AST secara topikal sangat efektif mencegah penipisan lapisan kolagen akibat paparan radiasi UV A (Hama et al., 2012).

AST memiliki kemampuan menekan ekspresi MMP, oleh karena itu AST mampu mempertahankan lapisan kolagen pada lapisan kulit. Penelitian secara *in vitro*

menggunakan kultur sel *human dermal fibroblast* menunjukkan bahwa radiasi UV A dengan dosis $5\text{J}/\text{cm}^2$ selama 24 jam dapat meningkatkan secara signifikan ekspresi MMP-1 pada level mRNA dan level protein, serta dapat meningkatkan aktivitas enzimatis MMP-1. Pemberian AST pada kultur sel sesaat setelah induksi radiasi UV A dapat menekan secara signifikan peningkatan ekspresi MMP-1 maupun aktivitas enzimatis MMP-1 (Suganuma *et al.*, 2010).

Selain bisa diinduksi oleh radiasi UV A, peningkatan ekspresi MMP-1 juga bisa disebabkan oleh induksi radiasi UV B. Uji pra klinis menggunakan tikus wistar menunjukkan bahwa aplikasi krim AST secara topikal terbukti mampu menurunkan secara signifikan ekspresi gen MMP-1 pada level mRNA (Adi *et al.*, 2018). Penurunan jumlah enzim MMP oleh AST akan menurunkan degradasi komponen *extracellular matrix* (ECM) dan mencegah terjadinya penurunan sintesis kolagen.

Efek Astaxanthin pada Morfologi Kulit dan Pembentukan Keriput

Kulit yang menua akan mengalami penurunan elastisitas, terasa lebih kering dan kasar, warna kulit tidak merata, munculnya flek hitam, serta munculnya keriput (Baki & Alexander S., 2015). Kemunculan keriput pada kulit yang menua disebabkan karena menipisnya lapisan kolagen yang berada pada lapisan dermis pada kulit (Baki & Alexander S., 2015; Pandel *et al.*, 2013).

Penelitian menggunakan HR-1 Hairless Mice menunjukkan bahwa radiasi UV A dapat menyebabkan pembentukan keriput yang dalam dan kasar pada kulit. Kelompok hewan uji yang mendapat radiasi

UV A mengalami peningkatan yang signifikan pada rasio volume alur, area keriput, rasio volume keriput, dan jumlah keriput dibanding kelompok hewan uji yang tidak mendapat radiasi UV A. Suplementasi AST secara oral dengan dosis 0,01% dan 0,1% selama 70 hari dapat menekan peningkatan rasio volume alur, area keriput, rasio volume keriput, dan jumlah keriput secara signifikan (Komatsu *et al.*, 2017).

Penelitian Komatsu *et al.* (2017) dikonfirmasi oleh Li *et al.* (2020). Kulit mencit yang diberi paparan radiasi UV A terlihat lebih kasar dan bersisik dibanding dengan kelompok mencit yang tidak mendapat radiasi. Radiasi UV A juga menyebabkan mencit mengalami penebalan lapisan epidermis. Suplementasi AST secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB dapat mengurangi kondisi kulit kasar dan bersisik, serta dapat mencegah penebalan lapisan epidermis akibat paparan radiasi UV A. Suplementasi AST juga menunjukkan penurunan area keriput sebesar kurang lebih 50% bila dibandingkan dengan mencit yang diberi induksi UV A tanpa suplementasi AST.

Uji pra klinis dengan tikus wistar menunjukkan bahwa paparan radiasi UV B dapat menyebabkan iritasi dan gatal (yang ditandai dengan adanya bekas garukan pada kulit hewan uji), penebalan epidermis, inflamasi dan hipergranulasi subdermal yang menandakan kerusakan jaringan subdermal. Pemberian krim AST sebelum dan sesudah radiasi sebanyak $0.3\text{ gram}/\text{cm}^2$ dapat menurunkan penebalan epidermis dan menekan hipergranulasi subdermal (Adi *et al.*, 2018). Pemberian liposomal AST secara topikal juga diketahui dapat mencegah

penebalan stratum korneum yang terjadi akibat paparan radiasi UV A (Hama *et al.*, 2012).

Penelitian-penelitian di atas membuktikan bahwa AST dapat mencegah perubahan morfologi maupun pembentukan keriput pada kulit yang diakibatkan oleh paparan UV A maupun UV B, baik pada pemberian secara oral maupun topikal.

KESIMPULAN

Paparan radiasi sinar UV A dan UV B dapat menyebabkan terjadinya *photoaging* melalui mekanisme menurunnya kelembaban kulit, menipisnya lapisan kolagen, perubahan morfologi kulit, serta munculnya keriput. Suplementasi AST dapat digunakan untuk mencegah *photoaging* karena kemampuannya dalam menangkal radikal bebas, menekan penipisan lapisan kolagen, mencegah perubahan morfologi kulit dan mencegah pembentukan kerutan pada kulit.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan semua pihak yang telah terlibat dalam penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Adi, S., Sylvana, N., Terawan, V. M., dan Hadi, E. J. (2018) 'Astaxanthin Cream Alters Type I Procollagen and Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) Gene Expression Induced by Ultraviolet B Irradiation in Rat Skin'. *Journal Of Biomedical And Clinical Sciences*, 62–67. diambil dari: <http://apps.amdi.usm.my/journal/index.php/jbcs/article/view/164/62-67>.

- Ambati, R. R., Phang, S. M., Ravi, S., dan Aswathanarayana, R. G. (2014) 'Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review'. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Journals*, 12, 128–152. doi: [10.3390/md12010128](https://doi.org/10.3390/md12010128).
- Baki, G., dan Alexander S., K. (2015) *Introduction to Cosmetic Formulation and Technology*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 9781118763780.
- Baumann, L., dan Saghari, S. (2009) *Basic Science of the Dermis*. In *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill.
- Brenner, M., and Hearing, V. J. (2009) 'The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin'. *Photochemistry and Photobiology*, 84(3), 539–549. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x>.
- Brotsudarmo, T. H. P., Limantara, L., Setiyono, E., and Heriyanto. (2020) 'Review Article Structures of Astaxanthin and Their Consequences for Therapeutic Application'. *International Journal of Food Science*, 14–17. <https://doi.org/10.1155/2020/2156582>.
- de Jager, T. L., Cockrell, A. E., and Du Plessis, S. S. (2017) 'Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species'. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996, 15–23. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_2.

- Dontha, S. (2016) 'A Review on Antioxidant'. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(2), 14–32. <https://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9s2.13092>.
- Fisher, G. J., Kang, S., Varani, J., Bata-Csorgo, Z., Wan, Y., Datta, S., and Voorhees, J. J. (2002) 'Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging'. *Archives of Dermatology*, 138(11), 1462–1470. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.1.1462>.
- Hama, S., Takahashi, K., Inai, Y., Shiota, K., Sakamoto, R., Yamada, A., Tsuchiya, H., Kanamura, K., Yamashita, E., dan Kogure, K. (2012) 'Protective Effects of Topical Application of a Poorly Soluble Antioxidant Astaxanthin Liposomal Formulation on Ultraviolet-Induced Skin Damage'. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 101(8), 2909–2916. <https://doi.org/10.1002/jps.23216>
- Hart, P. H., & Norval, M. (2018) 'Ultraviolet Radiation-Induced Immunosuppression and Its Relevance for Skin Carcinogenesis'. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 17(12), 1872–1884. <https://doi.org/10.1039/c7pp000312a>.
- Hussein, G., Sankawa, U., Goto, H., Matsumoto, K., and Watanabe, H. (2006) 'Astaxanthin, a Carotenoid with Potential in Human Health and Nutrition', *Journal Of Natural Products*, 69(3), 443–449. <https://doi.org/10.1021/np050354+>.
- Ito, N., Seki, S., and Ueda, F. (2018) 'The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People—a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial', *Nutrients*, 10(7), 4–6. <https://doi.org/10.3390/nu10070817>.
- Kochanek, K. S., Brenneisen, P., Wenk, J., Herrmann, G., Ma, W., Kuhr, L., and Meewes, C., Wlascheck, M. (2000) 'Photoaging of the Skin from Phenotype to Mechanisms', *Experimental Gerontology*, 35, 307–316. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(00\)00098-x](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(00)00098-x).
- Komatsu, T., Sasaki, S., Manabe, Y., Hirata, T., and Sugawara, T. (2017) 'Preventive Effect of Dietary Astaxanthin on UVA-Induced Skin Photoaging in Hairless Mice'. *PLoS One*, 12(2), e0171178. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171178>.
- Krieg, T., Aumailley, M., Koch, M., Chu, M., and Uitto, J. (2012) Collagens, Elastic Fibers, and Other ExtracellularMatrix Protein of The Dermis. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed.) New York: McGraw-Hill. DOI: [10.1016/j.jaad.2003.12.039](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.039).
- Landau, M. (2007) 'Exogenous Factors in Skin Aging'. *Current Problems in Dermatology*, 35, 1–13. <https://doi.org/10.1159/0000106405>.
- Li, X., Matsumoto, T., Takuwa, M., Ali, M. S. E. S., Hirabashi, T., and Fujino, H. (2020) 'Protective Effects of Astaxanthin Supplementation against Ultraviolet-Induced Photoaging in Hairless Mice', *Biomedicines*, 8(18). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020018>.

- Manabe, Y., Komatsu, T., Seki, S., and Sugawara, T. (2018) 'Dietary Astaxanthin Can Accumulate in the Brain of Rats', *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 8451, 1–4.
<https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1459467>.
- Mori, J., Yokoyama, H., Sawada, T., Miyashita, Y., and Nagata, K. (2013) 'Anti-Oxidative Properties of Astaxanthin and Related Compounds Anti-Oxidative Properties of Astaxanthin', *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 580(December 2014), 52–57.
<https://doi.org/10.1080/15421406.2013.804380>.
- Nakagawa, K., Kiko, T., Miyazawa, T., Burdeos, G. C., Kimura, F., Satoh, A., and Miyazawa, T. (2011) 'Antioxidant Effect of Astaxanthin on Phospholipid Peroxidation in Human Erythrocytes', *British Journal of Nutrition*. 1563–1571.
<https://doi.org/10.1017/S0007114510005398>.
- Natarajan, V. T., Ganju, P., Ramkumar, A., Grover, R., and Gokhale, R. S. (2014) 'Multifaceted Pathways Protect Human Skin from UV Radiation', *Nature Chemical Biology*, 10(7), 542–551.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.1548>.
- Pandel, R. D., Poljšak, B., Godic, A., and Dahmane, R. (2013) 'Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention', *International Scholar Research Notes Dermatology*.
<https://doi.org/10.1155/2013/930164>.
- Park, H. M., Hwang, E., Lee, K. G., Han, S.-M., Cho, Y., and Kim, S. Y. (2011) 'Royal Jelly Protects Against Ultraviolet B–Induced Photoaging in Human Skin Fibroblasts via Enhancing Collagen Production 1 1'. *Journal of Medicinal Food*, 14(9), 899–906.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2010.1363>.
- Pillai, S., Oresajo, C., and Hayward, J. (2005) 'Ultraviolet Radiation and Skin Aging: Roles of Reactive Oxygen Species, Inflammation and Protease Activation, and Strategies for Prevention of Inflammation-Induced Matrix Degradation - A Review', *International Journal of Cosmetic Science*, 27(1), 17–34.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2004.00241.x>.
- Quan, T., He, T., Kang, S., Voorhees, J. J., and Fisher, G. J. (2004) 'Solar Ultraviolet Irradiation Reduces Collagen in Photoaged Human Skin by Blocking Transforming Growth Factor- β Type II Receptor / Smad Signaling', *The American Journal of Pathology*, 165(3), 741–751.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63337-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63337-8).
- Rodriguez, M. I. A., Barroso, L. G. R., and Sanchez, M. L. (2017). 'Collagen: A Review on Its Sources and Potential Cosmetic Applications'. *Journal Cosmetics and Dermatology*, October, 20–26.
<https://doi.org/10.1111/jocd.12450>
- Scharffetter-kochanek, K., Wlaschek, M., Briviba, K., and Sies, H. (1993) 'Singlet Oxygen Induces Collagenase Expression in Human Skin Fibroblasts', *Federation of European Biochemical*

- Societies*, 331(3), 304–306.
- Suganuma, K., Nakajima, H., Ohtsuki, M., & Imokawa, G. (2010) 'Astaxanthin Attenuates the UVA-Induced Up-Regulation of Matrix-Metalloproteinase-1 and Skin Fibroblast Elastase in Human Dermal Fibroblasts', *Journal of Dermatological Science*, 58(2), 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.02.009>.
- Takashima, A., and Bergstresser, P. R. (1996) 'Impact of UVB Radiation on the Epidermal Cytokine Network', *Photochemistry and Photobiology*, 63(4), 397–400. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb03054.x>.
- 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>.
- Vierkötter, A., Schikowski, T., Ranft, U., Sugiri, D., Matsui, M., Krämer, U., and Krutmann, J. (2010) 'Airborne Particle Exposure and Extrinsic Skin Aging', *Journal of Investigative Dermatology*, 130(12), 2719–2726. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.204>.
- Xu, Y., and Fisher, G. J. (2005) 'Ultraviolet (UV) Light Irradiation Induced Signal Transduction in Skin Photoaging'. *Dermatological Science*, 1, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.descs.2005.06.002>.
- Yoshihisa, Y., Rehman, M. ur, and Shimizu, T. (2014) 'Astaxanthin, a Xanthophyll Carotenoid, Inhibits Ultraviolet-Induced Apoptosis in Keratinocytes', *Experimental Dermatology*, 23(3), 178–183. <https://doi.org/10.1111/exd.12347>.
- Yuan, J., Peng, J., Yin, K., and Wang, J. (2011) 'Potential Health-Promoting Effects of Astaxanthin: A High-Value Carotenoid Mostly from Microalgae', *Mol. Nutr. Food Res*, 55, 150–165. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000414>.