

Tinjauan Pustaka

Peran Probiotik dalam Regulasi Kolagen dan Melanin: Systematic Review

Amelia A. Badri¹, Ni Nyoman Ayu Dewi², Ida Ayu Ika Wahyuniari³

Abstrak

Produksi kolagen dan melanin adalah dua proses biologis yang signifikan dalam menentukan kesehatan dan penampilan kulit. Kolagen mempengaruhi elastisitas, hidrasi, dan penampilan kulit secara keseluruhan, sedangkan melanin berperan dalam melindungi kulit dari kerusakan yang disebabkan oleh sinar ultraviolet, tetapi produksi yang berlebihan dapat menyebabkan hiperpigmentasi. Hiperpigmentasi, kulit kering, dan kerutan sebagai tanda penuaan dini dapat disebabkan oleh stres oksidatif akibat paparan sinar UV (*photoaging*). Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan bila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup. Artikel ini mengulas peran probiotik dalam menghambat melanogenesis melalui penghambatan aktivitas sel tirosinase dan ekspresi *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF). Probiotik juga dapat memperlambat degradasi kolagen akibat sinar matahari melalui jalur penghambatan aktivitas Matriks Metaloproteinase (MMP) dan meningkatkan fungsi barier kulit, menurunkan peradangan, serta mendukung mikrobiota kulit yang sehat. Studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan probiotik, baik oral maupun topikal, menawarkan pendekatan alami dan multifungsi untuk perawatan kulit. Probiotik memiliki potensi yang menjanjikan sebagai bahan untuk perawatan kulit, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme yang mendasarinya dan memastikan keamanan serta efektivitasnya dalam aplikasi klinis.

Kata kunci: hiperpigmentasi, melanogenesis, photoaging, probiotik

Abstract

Collagen and melanin production are two biological processes that are significant in determining the health and appearance of the skin. Collagen affects the elasticity, hydration, and overall appearance of the skin. Melanin protects the skin from damage caused by ultraviolet rays, but excessive production can lead to hyperpigmentation. Hyperpigmentation, dry skin, and wrinkles are signs of premature aging and can be caused by oxidative stress due to exposure to UV rays (photoaging). Probiotics are living microorganisms that provide health benefits when consumed in sufficient amounts and are currently gaining more and more attention as potential agents for skin health. This article reviews the role of probiotics in inhibiting melanogenesis through inhibition of tyrosinase cell activity and microphthalmia-associated transcription factor (MITF) expression. Probiotics can slow down collagen degradation due to sunlight by inhibiting the Metalloproteinase Matrix (MMP) activity and improve the skin's barrier function, reduce inflammation, and support a healthy skin microbiota. Recent studies show that the use of probiotics, both oral and topical, offers a natural and multifunctional approach to skin care. In conclusion, probiotics have promising potential as an ingredient for skincare, but more research is needed to understand the underlying mechanisms and ensure their safety and effectiveness in clinical applications.

Keywords: hyperpigmentation, melanogenesis, photoaging, probiotics

Afiliasi penulis: ¹Program Magister Ilmu Biomedik, Anti-Aging Medicine, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Indonesia.

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Indonesia. ³Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Indonesia.

Korespondensi: ameliabadri@gmail.com Telp: 081212399919

PENDAHULUAN

Radiasi ultraviolet (UV) yang berlebihan dapat memicu penuaan sel dan kondisi inflamasi pada kulit yang dikenal sebagai *photoaging*, sehingga menyebabkan penuaan dini. Sekitar 80% penuaan

kulit dapat dikaitkan dengan paparan ultraviolet.¹ Peningkatan kerutan, *spider veins*, atrofi epidermis, peningkatan melanogenesis dan pigmentasi tidak teratur yang merupakan fenotip klinis umum dari *photoaging*.¹ Stres oksidatif memainkan peran utama dalam perubahan matriks ekstraseluler dermal yang terkait dengan penuaan dan yang dimulai oleh radiasi UV. *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkatkan ekspresi Matriks Metalloproteinase (MMP), yang mendegradasi protein penyusun matriks ekstraseluler dermal sehingga terjadi fragmentasi kolagen yang dapat merusak integritas mekanis dermis, sehingga mendorong pengurangan sintesis kolagen yang berkelanjutan. Hilangnya matriks kolagen pada kulit dan dianggap sebagai penyebab utama munculnya kerutan pada kulit yang menua akibat *photoaging*.²

Melanin adalah pigmen yang berkontribusi terhadap warna kulit dan rambut. Melanin ditemukan di epidermis dan melindungi DNA dan organel sel kulit dari radiasi UV.³ Jika proses pembentukan melanin (melanogenesis) meningkat secara berlebihan, dapat mempengaruhi kualitas hidup karena ketidakpuasan estetika, akibat produksi dan penumpukan melanin yang berlebihan di kulit dan menyebabkan hiperpigmentasi.^{4,5}

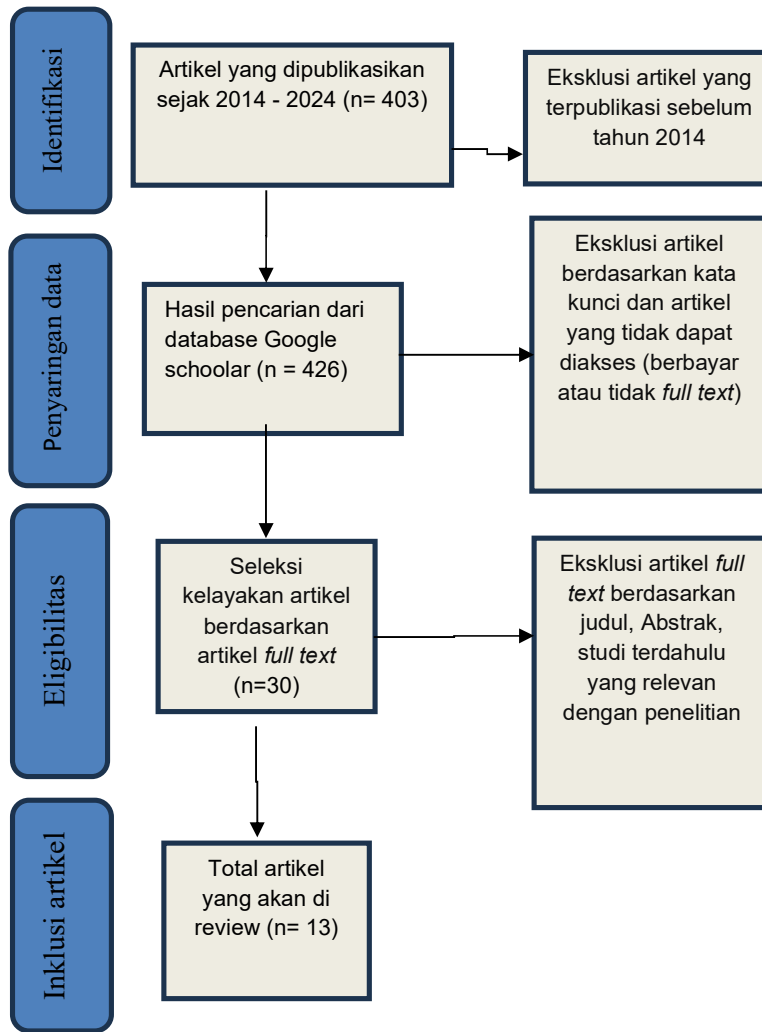
Analisis industri global telah memperkirakan bahwa pasar universal untuk pencerah kulit akan mencapai lebih dari \$23 miliar pada beberapa tahun mendatang, didorong oleh pasar baru di Asia, khususnya India, Jepang dan Cina,⁶ dan permintaan untuk strategi peremajaan kulit telah meningkat pesat, dengan pengeluaran tahunan di seluruh dunia diperkirakan akan tumbuh dari \$US24,6 miliar menjadi sekitar \$US44,5 miliar pada tahun 2030.⁷ Pencarian inovasi baru untuk merawat kecantikan kulit tidak pernah berakhir dalam mencari solusi terbaik bagi masalah kulit, termasuk pigmentasi kulit, kerutan kulit, penuaan kulit, dan dehidrasi kulit. Pada saat ini, berbagai produk kosmetik mengandung bahan kimia yang memiliki banyak efek samping dan dapat membahayakan kesehatan,² serta ada juga yang

menggunakan bahan baku yang diekstrak dari obat-obatan herbal, namun terkadang gagal memenuhi harapan dan kualitasnya masih perlu ditingkatkan.⁸

Probiotik (probios, untuk kehidupan) didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang jika diberikan dalam jumlah yang cukup, dapat memberikan manfaat kesehatan pada inang.⁹ Pada beberapa dekade terakhir, prevalensi individu dengan kulit reaktif meningkat secara signifikan di negara-negara industri. Sebanyak 50% wanita dan 30% pria melaporkan ketidaknyamanan kulit yang diklasifikasikan sebagai kulit reaktif atau sensitif. Kulit reaktif dan sensitif adalah juga dikaitkan dengan gangguan pemulihan fungsi penghalang kulit. Konsumsi oral strain probiotik tertentu telah terbukti meningkatkan sawar kulit dan memengaruhi hidrasi kulit dan kehilangan air transepidermal.¹⁰ Probiotik topikal juga telah digunakan untuk menjaga kesehatan kulit sejak awal abad ke-20, dan pada dekade terakhir ini telah terjadi peningkatan dramatis dalam probiotik topikal yang tersedia secara komersial.⁸ Probiotik sejak dahulu dikenal karena kemampuannya untuk memberikan dampak positif pada kesehatan pencernaan serta mengatur sistem kekebalan tubuh.⁹ Saat ini terungkap juga potensi probiotik untuk berperan dalam penuaan, kecantikan, *photoaging*, dan kesehatan kulit.⁸

METODE

Artikel penelitian yang dijelaskan dalam tinjauan ini diidentifikasi dengan *study design literature review* menggunakan *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *PubMed*. Kombinasi kata kunci dan frasa berikut digunakan dalam kueri pencarian: probiotik, *photoaging*, melanogenesis, dan hiperpigmentasi. Artikel ditinjau dan dipilih untuk dimasukkan berdasarkan relevansinya dan merupakan artikel yang diterbitkan dalam waktu 10 tahun terakhir untuk mendapatkan data terbaru. Artikel ini didasarkan pada studi yang dilakukan sebelumnya baik dilakukan pada hewan coba ataupun pada manusia yang sesuai dengan topik penelitian.



HASIL

Tabel 1. Strain probiotik dan mekanisme kerja

Metode Penelitian	Hasil	Referensi
Dua kelompok yang terdiri dari 32 sukarelawan wanita, berusia 18 hingga 40 tahun dengan kulit sensitif dimasukkan dalam studi <i>double-blind</i> . Diberikan <i>Lactobacillus paracasei</i> NCC 2461 (ST11) sebagai suplemen oral setiap hari selama 57 hari.	Relawan yang diberikan suplemen ST11 menunjukkan penurunan sensitivitas kulit terhadap alergen dan tingkat TGF- β yang bersirkulasi secara signifikan lebih tinggi pada hari ke-29 dibandingkan dengan kelompok control	Gueniche <i>et al.</i> (2014) ¹⁰
110 sukarelawan berusia 41 dan 59 tahun yang memiliki kulit kering dan kerutan melalui uji klinis acak, <i>double-blind</i> , terkontrol plasebo. <i>Lactobacillus plantarum</i> HY7714 diberikan sebagai suplemen oral setiap hari selama 12 minggu	Ada peningkatan yang signifikan terhadap kadar air kulit di wajah dan tangan, memiliki penurunan kedalaman kerutan yang signifikan, dan elastisitas kulit pada kelompok probiotik meningkat sebesar 13,17% setelah 4 minggu dan sebesar 21,73% pada minggu ke-12 pada kelompok probiotik	Lee <i>et al.</i> (2015) ¹¹

Tikus betina tidak berbulu berusia enam minggu (strain Hos:HR-1) yang terpapar radiasi UV-B. Diberikan <i>Bifidobacterium breve</i> strain Yakult (BBY) 100 µL diberikan secara oral setiap hari selama 9 hari.	Pemberian BBY secara signifikan membatasi peningkatan TEWL dan penurunan tingkat oksidasi.	Ishii <i>et al.</i> (2014) ¹²
Sel melanoma tikus B16F10 (KCLB, Korea). Diberikan Asam lipoteichoic dari <i>Lactobacillus plantarum</i> (pLTA) diinkubasi selama 24 jam	Hasil penelitian menunjukkan bahwa 10 dan 100 µg/ml pLTA yang bergantung pada dosis mengurangi aktivitas intraseluler tirosinase masing-masing menjadi 57,6% dan 44,6%, dan menyebabkan kandungan melanin juga menurun.	Kim <i>et al.</i> (2015) ¹³
Tikus tidak berbulu yang diinduksi UVB (6 minggu). <i>Lactobacillus acidophilus</i> IDCC 3302 tyndallizate (ACT3302) diberikan secara oral 0,1 mL selama 5 hari	Analisis histologis menunjukkan jumlah dan kepadatan serat kolagen meningkat dengan pemberian ACT3302 dan menurunkan ekspresi MMP-1 dan MMP-9.	Im <i>et al.</i> (2018) ¹⁴
Tikus betina berumur 7 minggu: HR-1 tidak berbulu dan tikus betina berumur 6 minggu BALB/c. Pemberian oral <i>Lactobacillus plantarum</i> L-137 (HK L-137) yang dibunuh panas selama 6 minggu.	Ketika sel epidermis dirangsang oleh HK L-137 (10 µg/ml) selama 5 hari, produksi HA meningkat secara signifikan.	Nakai <i>et al.</i> (2019) ¹⁵
Agar yang dimodifikasi mengandung 0,2 mg/ml melanin (Sigma Chemical Co., USA). 100 µl kultur <i>Pediococcus acidilactici</i> PMC48 ditambahkan ke dalam agar yang dimodifikasi yang mengandung 0,2 mg/ml melanin selama 24 jam	Uji efek pemutihan strain PMC48 pada melanosit B16F10 yang diaktifkan oleh hormon perangsang α-melanosit (α-MSH) menunjukkan penurunan jumlah melanin yang signifikan.	Kim <i>et al.</i> (2020) ⁵
Keratinosit manusia, sel Human Dermal Fibroblast (HDF), dan sel melanoma tikus B16F10. Tyndallized <i>Lactobacillus acidophilus</i> KCCM12625P (AL) diinkubasi selama 24 jam.	AL secara signifikan menghambat sekresi melanin dalam sel melanoma dan menghambat ekspresi MMP-1 dan MMP-9, juga menginduksi produksi kolagen dalam sel HDF.	Lim <i>et al.</i> (2020) ⁴
Fibroblas CCD-986sk dan keratinosit HaCaT. <i>Lactobacillus buchneri</i> (PELB) diinkubasi selama 24 jam.	PELB mempromosikan sintesis prokolagen tipe I pada fibroblas CCD-986sk, dan menghambat produksi kolagenase-1 (MMP-1) pada keratinosit HaCaT. Ekspresi mRNA HAS 1 juga meningkat pada keratinosit HaCaT.	Kang <i>et al.</i> (2020) ¹⁶
Garis sel melanoma tikus B16F10. <i>Bifidobacterium bifidum</i> IDCC 4201 dan <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> IDCC 3501 (selama 3 hari).	Supernatan <i>L. plantarum</i> dan <i>B. bifidum</i> menghambat aktivitas tirosinase dan secara signifikan menghambat kandungan melanin total hingga 0,7 dan 0,8 kali lipat.	Shin <i>et al.</i> (2023) ¹⁷

Sel melanoma tikus B16-F10 dan keratinosit manusia HaCaT. <i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17 (CFS).	CFS secara signifikan menghambat produksi dan sekresi melanin. Ekspresi mRNA Mitf dan Tyr berkurang secara signifikan.	Lee <i>et al.</i> (2022) ¹⁸
Fibroblas kulit manusia (CCD986sk). Isolasi vesikel ekstraseluler yang disekresikan dari <i>L. plantarum</i> wanita berusia 20-an (<i>Lp</i> EV)	<i>Lp</i> EV menurunkan Tingkat mRNA MMP-1, enzim yang mendegradasi ECM, secara signifikan serta meningkatkan ekspresi protein yang terkait dengan ECM seperti kolagen, filaggrin dan HAS2.	Jo <i>et al.</i> (2022) ¹⁹
Sel melanoma B16 tikus. <i>Lactobacillus helveticus</i> CM4 (LHMW) dari susu fermentasi.	LHMW secara signifikan menurunkan ekspresi MITF pada kadar protein dan mRNA	Ikarashi <i>et al.</i> (2020) ²⁰

PEMBAHASAN

Satu laporan awal tentang probiotik muncul pada tahun 1907, ketika Elie Metchnikoff menghubungkan konsumsi bakteri penghasil asam laktat dalam yogurt dengan peningkatan harapan hidup.²¹ Diantara berbagai jenis probiotik, maka *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* telah menjadi yang paling sering digunakan.²¹ Probiotik semakin banyak digunakan dalam produk pencerah, yang terkait erat dengan pengaruh antagonisnya yang besar terhadap tyrosinase serta efek anti-kerut dengan mengatur MMP dan elastase serta menginduksi pro kolagen alfa tipe I.^{4,8}

Pada Tabel 1 dapat dilihat peran probiotik dalam menghambat melanogenesis yang dapat menyebabkan terjadinya hiperpigmentasi dan juga menghambat proses terjadinya penuaan dini pada kulit. NCC 2461 diberikan kepada 32 sukarelawan kaukasia selama 2 bulan. Pada akhir waktu ini, sensitivitas kulit terhadap tantangan dengan Capsacin, dan kehilangan air transepidermal (TEWL - penanda fungsi penghalang) pada kelompok yang diberi suplemen *L. paracasei* menurun dibandingkan dengan kelompok yang diberi plasebo.¹⁰ Peningkatan kadar TGF- β yang bersirkulasi juga diamati pada kelompok yang diberi makan *L. paracasei* karena sitokin ini diketahui mempengaruhi integritas penghalang. Penelitian lain pada manusia menemukan bahwa *Lactobacillus plantarum* HY7714 memiliki efek anti-penuaan pada 110 sukarelawan berusia 41 dan 59 tahun dan memiliki kulit kering dan keriput. Peserta secara acak, *double-blind* diberikan *L. plantarum* HY7714 dan plasebo secara oral selama 12 minggu. Kemudian hidrasi kulit, keriput, dan elastisitas diukur

setiap 4 minggu selama masa penelitian. Peningkatan hidrasi kulit di area wajah dan tangan, penurunan TEWL, penurunan kedalaman kerutan dan peningkatan elastisitas kulit pada minggu ke-12 diamati pada kelompok probiotik dibandingkan dengan kelompok plasebo.¹¹

Pemberian *Bifidobacterium breve* secara oral pada tikus tanpa bulu akan mencegah kehilangan air transepidermal akibat sinar UV dibandingkan dengan tikus yang menerima plasebo. Pemberian *B. breve* menekan peningkatan kadar hidrogen peroksida, oksidasi protein, dan aktivitas xantin oksidase di kulit akibat sinar UV.¹² Studi menggunakan sel-sel melanoma dan keratinosit manusia HaCaT, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* dan *Pediococcus* juga menunjukkan efek anti melanogenesis melalui penghambatan produksi dan sekresi melanin dan juga penghambatan ekspresi mRNA MITF serta aktivitas tirosinase.^{4,5,17,18}

Peran Probiotik Dalam Regulasi Kolagen

Radiasi UV yang dikenal sebagai faktor lingkungan utama yang bertanggung jawab atas penuaan ekstrinsik dapat memicu pembentukan ROS yang menyebabkan kerutan dini, kekeringan, penipisan, serta peningkatan pigmentasi, yang disebut sebagai *photoaging*.^{4,7,19} ROS yang dihasilkan oleh radiasi UV menginduksi fibroblas dermal dan keratinosit epidermis untuk melepaskan MMP, yang mempercepat degradasi komponen utama seperti kolagen, elastin, dan protein matriks ekstraseluler (ECM) lainnya, sehingga menyebabkan penuaan kulit.¹⁶ Kolagen tipe I mencakup sekitar 80% dari total

kolagen pada dermis manusia yang diproduksi oleh sel-sel fibroblas di lapisan dermal kulit dan berperan penting dalam menjaga ketahanan kulit.²² Asam hialuronat (HA) yang juga diproduksi oleh keratinosit dan fibroblas dikenal sebagai molekul kunci dalam menjaga hidrasi kulit karena kapasitasnya untuk mengikat dan menahan molekul air.¹⁵ ROS menginduksi jalur pensinyalan MAPK yang kemudian mengaktifkan faktor transkripsi protein aktivator-1 (AP-1) yang dapat menstimulasi peningkatan ekspresi berbagai MMP, termasuk MMP-1, MMP-2, dan MMP-9, sehingga meningkatkan degradasi kolagen di matriks ekstraseluler (ECM).⁽²³⁾ di samping itu, AP-1 juga menghambat jalur *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), yang menyebabkan menurunnya produksi prokolagen tipe I pada fibroblas kulit a.²⁴

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa probiotik dapat melindungi kerusakan struktur kulit akibat *photoaging* melalui penghambatan ekspresi MMP dari jalur AMPK dan meningkatkan produksi pro-kolagen serta dapat menjaga kelembaban serta barrier kulit dengan meningkatkan produksi asam hialuronat (HA) melalui induksi ekspresi mRNA HAS enzim hyaluronan sintase (HAS).^{14,15,25} Penggunaan probiotik telah terbukti mengatur kerutan wajah. Aktivitas antioksidan probiotik terkait erat dengan sifat anti-kerutnya. Probiotik dapat menghambat ekspresi MMP-1 dan aktivitas MMP-2 dan MMP-9, yang secara efektif meningkatkan area dan kedalaman kerutan dan memberikan efek vital pada penghapusan kerutan. Probiotik juga dapat menurunkan *transepidermal water loss* (TEWL) dan dapat mengurangi kehilangan air pada kulit dengan memodulasi fungsi lapisan kulit dan merupakan pelembab kulit yang baik memperbaiki kekeringan kulit.^{4,8,12,14}

Peran Probiotik dalam Produksi melanin

Pigmentasi kulit manusia dipengaruhi oleh rangsangan eksternal seperti radiasi ultraviolet (UVR) dan diatur oleh proses kompleks yang melibatkan sintesis dan distribusi melanin. Melanin disintesis dalam melanosit, kemudian ditransfer ke keratinosit. Sintesis melanin diatur terutama oleh hormon perangsang alfa-melanosit (α -MSH), yang mengikat reseptor melanokortin 1 (MC-1R) dan meningkatkan

sintesis melanin melalui aktivasi jalur cAMP.²⁶ Melanosit epidermis sangat rentan terhadap produksi ROS yang berlebihan, terutama yang dirangsang oleh paparan sinar UV.²⁷ Radiasi UV dapat memberikan efek langsung pada melanosit dan efek tidak langsung pada keratinosit/fibroblas yang menyebabkan pelepasan faktor melanogenik, yang terlibat dalam proses melanogenesis.²⁸ Biosintesis melanin dalam melanosit dikendalikan oleh enzim tirosinase (TYR), protein terkait tirosinase 1 (TYRP1), dan protein terkait tirosinase 2 (TYRP2).^{2,18,20,29} Efek-efek dari famili gen tirosinase ini dikontrol secara ketat oleh faktor transkripsi terkait mikroftalmia (MITF).^{20,26} MITF difosforilasi oleh pensinyalan MAPK-ERK secara spesifik, MITF mengikat kotak M di daerah promotor untuk mengontrol ekspresi gen-gen tirosinase ini.^{20,30} Pada umumnya agen pencerah kulit harus dapat menghambat produksi melanin dalam melanosit dengan mengurangi sintesis atau aktivitas tirosinase.^{18,29} Permintaan produk pemutih kulit oleh populasi muda meningkat di kalangan masyarakat kontemporer. Berbagai makanan, obat-obatan, dan kosmetik dengan fungsi pemutih kulit populer di pasaran saat ini, sehingga metode yang sehat dan efektif untuk menghambat melanogenesis diterapkan secara luas.⁶ Tirosinase memainkan peran utama dalam sintesis melanin, dan banyak upaya telah dilakukan untuk mengidentifikasi penghambat tirosinase alami baru, tetapi sedikit yang berusaha melakukannya pada mikroba.¹⁷

Probiotik telah dilaporkan aman dan efektif sebagai terapi hiperpigmentasi,¹⁷ diantaranya *Bifidobacterium* dapat memodulasi aktivitas tirosinase melalui efek antioksidannya, sehingga mengurangi kandungan melanin dan mencapai tujuan memutihkan. Selain itu, asam laktat dalam *Lactobacillus* dapat menekan sintesis melanin secara langsung dengan menghambat ekspresi MITF dan menurunkan aktivitas tirosinase, tirosin 1 dan tyrp-2 untuk menunjukkan efek mencerahkan akibat penurunan kadar melanin.^{8,20}

SIMPULAN

Berbagai aplikasi probiotik dalam perawatan kulit, seperti memutihkan kulit, melembabkan kulit, anti-penuaan dini pada kulit, dan anti-kerut pada kulit

serta mekanismenya menawarkan dasar teori untuk berbagai aplikasi probiotik lebih lanjut dalam perawatan kulit yang relatif lebih aman.

DAFTAR PUSTAKA

- Guan LL, Lim HW, Mohammad TF. Sunscreens and photoaging: a review of current literature. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Nov;22(6):819-28.
- Tanveer MA, Rashid H, Tasduq SA. Molecular basis of skin photoaging and therapeutic interventions by plant-derived natural product ingredients: A comprehensive review. *Heliyon*. 2023 Feb 9;9(3):e13580.
- Kim J, Lee J, Choi H. Intense pulsed light attenuates uv-induced hyperimmune response and pigmentation in human skin cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 2;22(6):1–13.
- Lim HY, Jeong D, Park SH, Shin KK, Hong YH, Kim E, *et al*. Antiwrinkle and antimelanogenesis effects of tyndallized *Lactobacillus acidophilus* KCCM12625P. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 1;21(5).
- Kim S, Seo H, Mahmud H Al, Islam MI, Sultana OF, Lee Y, *et al*. Melanin bleaching and melanogenesis inhibition effects of *pediococcus acidilactici* pmc48 isolated from korean perilla leaf kimchi. *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Jul 1;30(7):1051–9.
- Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017 Dec;32(1):403-25.
- Griffiths TW, Watson REB, Langton AK. Skin ageing and topical rejuvenation strategies. *British Journal of Dermatology*. October 2023; 189:i17–23.
- Gao T, Wang X, Li Y, Ren F. The Role of probiotics in skin health and related gut–skin axis: A review. *Nutrients*. 2023 Jul 13; 15 (14): 3123.
- Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Dec 1; 50: S116–9.
- Gueniche A, Philippe D, Bastien P, Reuteler G, Blum S, Castiel-Higounenc I, *et al*. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*. 2014;5(2):137–45.
- Lee DE, Huh CS, Ra J, Choi ID, Jeong JW, Kim SH, *et al*. Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Microbiol Biotechnol*. 2015 Oct 2;25(12):2160–8.
- Ishii Y, Sugimoto S, Izawa N, Sone T, Chiba K, Miyazaki K. Oral administration of *Bifidobacterium breve* attenuates UV-induced barrier perturbation and oxidative stress in hairless mice skin. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(5):467–73.
- Kim HR, Kim H, Jung BJ, You GE, Jang S, Chung DK. Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* inhibits melanogenesis in B16F10 mouse melanoma cells. *Mol Cells*. 2015 Jan 15;38(2):163–70.
- Im AR, Lee B, Kang DJ, Chae S. Skin moisturizing and antiphotodamage effects of tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302. *J Med Food*. 2018 Oct 1;21(10):1016–23.
- Nakai H, Hirose Y, Murosaki S, Yoshikai Y. *Lactobacillus plantarum* L-137 upregulates hyaluronic acid production in epidermal cells and fibroblasts in mice. *Microbiol Immunol*. 2019 Sep 1;63(9):367–78.
- Kang YM, Hong CH, Kang SH, Seo DS, Kim SO, Lee HY, *et al*. Anti-photoaging effect of plant extract fermented with *Lactobacillus buchneri* on CCD-986sk fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *J Funct Biomater*. 2020 Mar 1;11(1).
- Shin M, Truong VL, Lee M, Kim D, Kim MS, Cho H, *et al*. Investigation of phenyllactic acid as a potent tyrosinase inhibitor produced by probiotics. *Curr Res Food Sci*. 2023 Jan 1;6.

18. Lee S, Park HO, Yoo W. Anti-melanogenic and antioxidant effects of cell-free supernatant from *Lactobacillus gasseri* BNR17. *Microorganisms*. 2022 Apr 1;10(4).
19. Jo CS, Myung CH, Yoon YC, Ahn BH, Min JW, Seo WS, *et al*. The effect of *Lactobacillus plantarum* extracellular vesicles from Korean women in their 20s on skin aging. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Feb 1;44(2):526–40.
20. Ikarashi N, Fukuda N, Ochiai M, Sasaki M, Kon R, Sakai H, *et al*. *Lactobacillus helveticus*-fermented milk whey suppresses melanin production by inhibiting tyrosinase through decreasing MITF expression. *Nutrients*. 2020 Jul 1;12(7):1–11.
21. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Womens Dermatol*. 2015 Apr 6; 1 (2): 85-89.
22. 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 Feb 2; 22 (3):1–14.
23. Teng Y, Huang Y, Danfeng X, Tao X, Fan Y. The Role of probiotics in skin photoaging and related mechanisms: A review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Nov 16;15:2455-64.
24. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017 Nov;1864(11 Pt A):2015-25.
25. Huuskonen L, Anglenius H, Ahonen I, Tiihonen K. 237 Screening of soluble metabolites produced by probiotics on human dermal fibroblasts for anti-aging properties. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022; 142 (12, Supplement): S220.
26. Choi H, Shin JH, Kim ES, Park SJ, Bae IH, Jo YK, *et al*. Primary cilia negatively regulate melanogenesis in melanocytes and pigmentation in a human skin model. *PLoS One*. 2016 Dec 1;11(12).
27. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1512-8.
28. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015 Nov; 28(6):648-60.
29. Zolghadri S, Bahrami A, Hassan Khan MT, Munoz-Munoz J, Garcia-Molina F, Garcia-Canovas F, *et al*. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2019 Dec;34(1):279-309.
30. D'Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling pathways in melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 15;17(7):1144.