

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Photoaging merupakan proses penurunan fungsi dan kapasitas kulit secara progresif, yang dipengaruhi oleh radiasi ultraviolet (UV) dari paparan matahari secara kronis, dengan manifestasi klinis terutama berupa keriput dan kulit kering (tingkat *transepidermal water loss* atau *TEWL* meningkat). *Photoaging* memberikan dampak psikologis dan sosial besar yang dapat menurunkan kualitas hidup individu, karena kulit merupakan bagian tubuh yang langsung tampak dan merupakan model organ untuk mengetahui proses penuaan individu (Puizina, 2008; Yaar & Gilchrest, 2012).

Masalah kesehatan yang berkaitan dengan proses penuaan, baik kelainan fisik maupun mental, semakin meningkat seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup. Usia harapan hidup yang meningkat tampak pada transisi demografik yang terjadi di populasi, yaitu terjadi pergeseran jumlah populasi usia subur menjadi populasi usia lanjut. Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) menunjukkan bahwa populasi usia lanjut diatas 65 tahun di Indonesia mengalami peningkatan dari 8,1% pada tahun 2015, menjadi 9,03% dari keseluruhan penduduk (23,66 juta orang) pada tahun 2017. Peningkatan usia harapan hidup akan meningkatkan risiko penuaan kulit, terutama *photoaging*. Risiko timbulnya *photoaging* menjadi masalah baru di masyarakat, karena adanya peningkatan kesadaran masyarakat akan pentingnya kesehatan kulit dan

penampilan diri (Krutmann & Gilchrest, 2006; Jafferany, 2012; Yaar & Gilchrest, 2012; Kemenkes RI, 2017)

Paparan UV B akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species (ROS)*, yang dapat memicu kerusakan di membran sel, *deoxyribonucleic acid (DNA)* dan protein. Paparan UV B akan memicu stres oksidatif terutama pada membran sel, yang dapat dievaluasi melalui peningkatan tingkat *F₂-isoprostane (F₂-IsoPs)*. *Reactive oxygen species* meningkatkan *nuclear factor kappa B (NF-κB)* melalui aktivasi *Inhibitory-kappa B kinase (IKK)*, dan meningkatkan pelepasan mediator inflamasi. Ultraviolet B juga akan meningkatkan inhibisi *transforming growth factor β receptor II (TGFβ RII)*. Peningkatan aktivasi *activator protein-1 (AP-1)* dan inhibisi terhadap *TGFβ RII* akibat paparan UV B akan menurunkan sintesis prokolagen dan meningkatkan degradasi kolagen melalui pengaktifan *matrix metalloproteinase (MMP)*, terutama *MMP-1*. Selain itu, *ROS* juga dapat menyebabkan penurunan ikatan *Kelch-like-ECH-associated protein 1 (Keap1)* dengan *Nrf2*, sehingga menurunkan aktivitas antioksidan endogen. Semua mekanisme ini akan menyebabkan manifestasi klinis *photoaging* (Rittie & Fisher, 2002; Zouboulis & Makrantonaki, 2011; Yaar & Gilchrest, 2012; Lephart, 2016; Pittayaprupek *et al.*, 2016; Wiswedel *et al.*, 2007).

Berbagai upaya untuk mencegah terjadi *photoaging* telah banyak dilakukan, namun insiden *photoaging* masih tinggi. Salah satu masalah yang dihadapi dalam pencegahan *photoaging* adalah efektifitas dan efisiensi obat. Penemuan obat baru dengan target yang efektif dan mudah didapatkan oleh masyarakat sangat dibutuhkan. Beberapa tanaman telah digunakan pada pencegahan *photoaging*, salah satunya adalah tanaman teh hijau. Pemberian ekstrak teh hijau secara topikal

pada mencit yang dipaparkan UV B dapat mencegah terjadinya peningkatan ekspresi *MMP-1* dan penurunan jumlah kolagen (Hsu, 2005; Cavinato *et al.*, 2017; Widiyowati *et al.*, 2017).

Esktrak teh hijau telah dikembangkan menjadi sediaan fitofarmaka pada pencegahan *photoaging* melalui pendekatan multikomponen. *Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)* merupakan komponen *catechin* terbesar dari teh hijau (59%), dan merupakan senyawa bioaktif yang utama dari teh hijau. Beberapa penelitian *in vitro* dan *in vivo* mengenai *EGCG* menunjukkan peran *EGCG* pada pencegahan *photoaging* (Krupkova *et al.*, 2016). Hingga saat ini, belum ada penelitian mengenai pengaruh *EGCG* topikal dengan dosis 2,5%, 5%, dan 10% berbentuk sediaan *cream* terhadap ekspresi *TGF β RII*, *F₂-isoprostane* dan *collagen type I*, serta jumlah kolagen di dermis dan tingkat *TEWL* pada pencegahan *photoaging* (dengan paparan UV B).

Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan potensi *EGCG* pada pencegahan *photoaging*. Pemberian *EGCG* secara *in vitro* pada *fibroblast* dan keratinosit yang dipaparkan UV B dapat menurunkan tingkat *p38 MAPK* dan fosforilasi *JNK* (Kim *et al.*, 2005). Terapi *EGCG* pada *HaCaT cell line* yang diberikan paparan UV A, dapat menginaktivasi jalur *ERK1/2* (Huang *et al.*, 2005).

Analisis di atas membuat kajian mengenai pengaruh *EGCG* pada pencegahan *photoaging* menjadi sangat menarik. Semua hal tersebut diduga akan mempengaruhi proses yang terjadi pada *photoaging*, mulai dari pembentukan *ROS* hingga pengaruhnya pada manifestasi klinis *photoaging*. *Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)* diharapkan dapat berperan pada pencegahan *photoaging* melalui peningkatan inhibisi *IKK* dan aktivasi *Nrf2* melalui uji *in*

in silico. Pemberian *EGCG* topikal diharapkan dapat mencegah *photoaging*, dengan meningkatkan ekspresi *TGF β RII* dan *collagen type I*; menurunkan ekspresi *F₂-isoprostane*; meningkatkan jumlah kolagen di dermis, menurunkan tingkat *TEWL*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan studi *EGCG* topikal untuk pencegahan *photoaging* pada subjek manusia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *EGCG* dapat berinteraksi dengan *inhibitory-kappa B kinase (IKK)* pada pencegahan *photoaging* berdasarkan uji *in silico*?
2. Apakah *EGCG* dapat berinteraksi dengan *nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2)* pada pencegahan *photoaging* berdasarkan uji *in silico*?
3. Apakah *EGCG* topikal dapat diabsorpsi oleh kulit tikus Wistar berdasarkan pemeriksaan *high performance liquid chromatography (HPLC)*?
4. Apakah *EGCG* topikal dapat meningkatkan ekspresi *TGF β RII fibroblast* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B?
5. Apakah *EGCG* topikal dapat menurunkan ekspresi *F₂-isoprostane fibroblast* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B?
6. Apakah *EGCG* topikal dapat meningkatkan ekspresi *collagen type I* di dermis pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B?
7. Apakah *EGCG* topikal dapat meningkatkan jumlah kolagen di dermis pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B?
8. Apakah *EGCG* topikal dapat menurunkan tingkat *TEWL* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B?

9. Adakah hubungan antara ekspresi *TGF β RII*, ekspresi *F₂-isoprostane*, ekspresi *collagen type I*, jumlah kolagen di dermis, dan tingkat *TEWL*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum penelitian

Membuktikan pengaruh *EGCG* topikal terhadap pencegahan *photoaging* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B.

1.3.2 Tujuan khusus penelitian

1. Membuktikan *EGCG* dapat berinteraksi dengan *IKK* pada pencegahan *photoaging* berdasarkan uji *in silico*.
2. Membuktikan *EGCG* dapat berinteraksi dengan *Nrf2* pada pencegahan *photoaging* berdasarkan uji *in silico*.
3. Membuktikan *EGCG* topikal dapat diabsorpsi oleh kulit tikus Wistar berdasarkan pemeriksaan *HPLC*.
4. Membuktikan peningkatan ekspresi *TGF β RII fibroblast* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B dan mendapatkan *EGCG* topikal.
5. Membuktikan penurunan ekspresi *F₂-isoprostane fibroblast* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B dan mendapatkan *EGCG* topikal.
6. Membuktikan peningkatan ekspresi *collagen type I* di dermis pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B dan mendapatkan *EGCG* topikal.
7. Membuktikan peningkatan jumlah kolagen di dermis pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B dan mendapatkan *EGCG* topikal.
8. Membuktikan penurunan tingkat *TEWL* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B dan mendapatkan *EGCG* topikal.

9. Membuktikan adanya hubungan antara ekspresi *TGF β RII*, ekspresi *F₂-isoprostane*, ekspresi *collagen type I*, jumlah kolagen di dermis, dan tingkat *TEWL*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini merupakan temuan baru yang memberikan informasi mengenai pengaruh *EGCG* topikal terhadap pencegahan *photoaging* pada tikus Wistar yang diberikan paparan UV B.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan studi *EGCG* topikal untuk pencegahan *photoaging* pada subjek manusia.