

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Paparan sinar UV yang terjadi secara kronis dan bertahun-tahun dapat menimbulkan gangguan pada fungsi serta struktur kulit yang memicu timbulnya penuaan kulit. Radiasi ultraviolet terutama UVB (280-320 nm) merupakan salah satu bahaya utama dari faktor lingkungan yang memicu kerusakan di kulit salah satunya adalah photoaging yang ditandai dengan munculnya kerutan kulit, kasar serta kering yang disebabkan oleh adanya degradasi fibril kolagen dan serat gelatin, serta munculnya pigmentasi kulit.¹ Paparan sinar ultraviolet B (UV-B) ini dapat merangsang terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas. Produksi ROS yang melebihi kapasitas antioksidan akan menyebabkan sel mengalami *stress* oksidatif.^{2,3} Terjadinya *stress* oksidatif ini yang akan merangsang terjadinya kerusakan sel terutama pada membran fosfolipid bilayer dan di kedua nukleus (nDNA) serta pada DNA mitokondria (mtDNA).⁴ Hal ini menunjukkan bahwa radikal hidroksil akibat penyinaran UVB dapat mempercepat kronologis proses penuaan pada kulit manusia termasuk didalamnya yaitu terjadi kerusakan kolagen serta peningkatan produksi melanin.⁵ Adapun perlindungan terhadap paparan UV pada penelitian sebelumnya sebagian besar difokuskan pada penggunaan topikal krim saja sedangkan perawatan topikal saat ini memiliki keterbatasan yang signifikan; sering tidak memberikan hasil yang memadai karena hanya melindungi

secara lokal saja yaitu hanya pada kulit yang terpapar UVB. Disamping itu juga masih sedikit penelitian yang menggunakan antioksidan oral untuk perlindungan kulit terhadap paparan UV. Kedelai dan produk berbasis kedelai telah menunjukkan berbagai manfaat potensial untuk kesehatan dan nutrisi, termasuk berbagai efek dermatologis dan salah satu zat aktif dalam kedelai adalah isoflavon.⁶Pemberian isoflavon secara oral mempunyai efek yang lebih luas untuk digunakan sebagai antioksidan tetapi sampai sejauh ini belum terdapat bukti bahwa pemberian isoflavon oral dapat memberikan perlindungan kulit terhadap terjadinya photoaging.

Indonesia adalah negara tropis dimana sepanjang tahun selalu disinari matahari. Paparan sinar UV dapat menyebabkan penuaan kulit sebesar 80% sedangkan efek sinar UV yang bersifat kronis dapat memicu terjadinya *photoaging* dan karsinogenesis. Banyak orang Indonesia berdomisili di area pedesaan dan bekerja sebagai nelayan maupun petani dan penelitian mengenai dampak buruk sinar matahari menjadi sangat penting.⁷ Dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan paparan sinar UV dari kerusakan lapisan ozon dan perubahan gaya hidup yang melibatkan aktivitas di luar ruangan menjadi perhatian karena faktor-faktor ini meningkat kejadian kanker kulit. Dalam dekade terakhir ini di Amerika Serikat angka kejadian kanker kulit sangat meningkat sehingga merupakan masalah yang sangat serius. Diperkirakan lebih dari 1.000.000 kasus baru kanker kulit non-melanoma terjadi setiap tahun dan 20% orang Amerika akan terpengaruh oleh kanker kulit seumur hidup mereka.⁸Setiap tahun untuk kanker kulit tipe

melanoma terjadi kurang lebih 132.000 kasus baru. Tahun 2010 di Amerika Serikat ada 61.061 orang terdiagnosa kanker kulit tipe melanoma dan 9.154 orang diantaranya meninggal dunia.⁸

Beberapa penelitian terkait dengan isoflavon sudah banyak diteliti. Isoflavonoid yang diberikan secara topikal pada tikus yang induksi UVB menunjukkan efek antiinflamasi dan mekanisme immunosupresi dg dosis genistein 20 uMyang ditunjukkan dengan bukti kuat adanya perlindungan terhadap epidermal kulit dari formasi fotoproduk 8-OHdG.⁹ Penelitian lain membuktikan bahwaisoflavon topikal dapat mencegah apoptosis keratinosit manusia, menipiskan tingkat eritema dan mengurangi ketebalan epidermis dan meningkatkan aktivitas katalase dan menghambat ekspresi COX-2 dan PCNA yang merupakan respon terhadap paparan UVB.³ Pemberian isoflavon topikal merupakan antioksidan kuat yang merupakan inhibitor spesifik protein tyrosine kinase menghambat peningkatan jumlah melanin.¹⁰ Penelitian secara in vitro dengan memberikan isoflavon pada kultur fibroblas manusia yang dipapar UVB dan terbukti dapat menghambat degradasi kolagen dengan adanya penurunan MMP-1 (*Matrix Metalloproteinase-1*) sebesar 46%. Penelitian lain yaitu dengan pemberian isoflavon oral pada tikus yang dipapar sinar uv terbukti bahwa kulit memiliki penampilan yang lebih baik dan lebih sedikit keriput jumlah deposisi kolagen lebih tinggi serta terjadi penebalan epidermis.¹¹ Diet isoflavon pada wanita postmenopause terbukti secara signifikan meningkatkan ketebalan epitel serta jumlah elastis dan serat

kolagen. Pemberian isoflavon oral juga terbukti mampu meningkatkan aktivitas inhibitor protease serin STI dan BBI yang dapat menghambat aktivitas PAR-2, mengurangi fagositosis keratinosit, mempengaruhi organisasi sitoskeletal dan mengurangi pigmentasi.¹² Penelitian lain yaitu dengan pemberian oral diet FSM isoflavon pada tikus yang dipapar UVB terbukti dapat mencegah peningkatan intensitas eritema, ketebalan epidermal, CPD, 6-4PPs pada kulit dorsal serta menekan IL-6 dalam serum.⁸

Isoflavon merupakan subfamili flavonoid dimana salah satu kandungannya adalah genistein, dikenal sebagai fitoestrogen yang mampu mencegah penuaan kulit akibat sinar UV.¹³ Selain genistein kandungan lain pada isoflavon adalah glycitein yang mampu menghambat aktivitas NF- κ B, mengurangi protein pengaktif 1 (AP-1) yang mengikat promotornya, dan mengurangi fosforilasi mitogen-activated protein kinases (MAPKs) termasuk p38, c-Jun N-terminal kinase (JNK).¹¹ Glycitein juga ditemukan menurunkan ekspresi gen yang bergantung pada NF- κ B sebagai respons terhadap peradangan seperti matriks metaloproteinase (MMPs) yang menyebabkan MMP-1 menurun. Dengan demikian maka (kolagen tipe I dan tipe III) tidak mengalami kerusakan, sehingga kolagen yang diproduksi tidak mengalami penurunan.¹¹ Isoflavon juga berperan sebagai antioksidan yang mempunyai kemampuan untuk menangkap radikal bebas serta mencegah peroksidasi lipid terjadi sehingga menjadi radikal bebas yang lebih stabil. Dengan demikian ROS tidak terbentuk, akibatnya

ERK turundan c-JunKinase turun, dan menyebabkan AP-1 turun sehingga MMP-1 menurun yang menyebabkan (kolagen tipe-1) maupun kolagen tipe III tidak mengalami kerusakan, sehingga kolagen yang diproduksi tidak mengalami penurunan. Disisi lain, karena isoflavon mampu berperan sebagai penangkap radikal bebas (ROS), maka isoflavon dapat menghambat kerja enzim tirosinase sehingga perubahan tyrosine menjadi dopa dan dopaquinone tidak terbentuk dan pada akhirnya kedua melanin, eumelanin dan pheomelanin berasal dari asam amino tirosin pun tidak terbentuk. Penelitian ini ingin membuktikan pengaruh pemberian isoflavon oral terhadap Ekspresi MMP-1 Ratio Kolagen tipe I dan Kolagen tipe III serta jumlah melanin pada mencit yang dipapar UV-B.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Kedelai (FEAEK) dapat mempengaruhi ekspresi MMP-1, rasio kolagen tipe I dan III serta jumlah melanin pada kulit mencit yang dipapar sinar UV-B?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Untuk membuktikan pemberian FEAEK terhadap ekspresi MMP-1, rasio kolagen tipe I dan tipe III serta jumlah melanin pada kulit mencit yang dipapar sinar UV-B.

1.3.2. Tujuan Khusus :

1. Untuk membuktikan pemberian FEAEK dapat menurunkan ekspresi MMP-1 pada mencit yang dipapar sinar UV-B.
2. Untuk membuktikan pemberian FEAEK dapat menurunkan rasio kolagen tipe 1 dan III pada kulit mencit yang dipapar sinar UV-B.
3. Untuk membuktikan pemberian FEAEK dapat menurunkan jumlah melanin pada mencit yang dipapar sinar UV-B.

1.4. Originalitas Penelitian

Penelitian yang saya lakukan ini belum pernah dilakukan pada penelitian sebelumnya.

Nama, Tahun	Judul	Metode	Hasil
Accorsi-Neto et al., 2009	Effect of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study	100 mg / hari kedelai ekstrak isoflavon diberikan pada (N = 30, wanita pascamenopause)	Peningkatan yang signifikan dalam ketebalan epitel serta jumlah elastis dan serat kolagen
Chieh-Chen Huang, et al. 2010	Anti-Photoaging Effects of Soy Isoflavone Extract (Aglycone and Acetylglucoside Form) from Soybean Cake	Diberikan dalam bentuk cream dioles pada area yang terpapar UV	dapat mencegah apoptosis keratinosit manusia, menurunkan tingkat eritema dan TEWL, mengurangi ketebalan epidermis dan meningkatkan aktivitas katalase dan menghambat ekspresi COX-2 dan PCNA
Circosta C et al., 2006	Effects of isoflavones from re Clover (<i>Trifolium pratense</i>) on skin changes induced by ovariectomy in rats	20 dan 40 mg total isoflavonoid, oral (N = 5, tikus ovariektomi)	Peningkatan ketebalan dan keratinisasi epidermis, jumlah kelenjar dan vaskularitas, bundel kolagen dan serat elastis

Estika (2015)	Penentuan Kadar Genistein dan Aktivitas Hambatan Tirosinase Kedelai		Isoflavon memiliki bioaktivitas yang baik dalam aktivitas hambatan tirosinase
James,et all. 2011	The mechanism of action and clinical benefits of soy for the treatment of hyperpigmentation		isoflavon oral telah menunjukkan banyak manfaat dermatologis in vitro dan in vivo, mulai dari depigmentasi sampai pencegahan fotodamage dan photoaging, untuk potensi untuk mengurangi risiko dan perkembangan kanker kulit
Lee. 2014	Dietary fermented soybean suppresses UVB-induced skin inflammation in hairless mice via regulation of the MAPK signaling pathway	Secara invitro pada kultur keratinosit dan fibroblas	Pengobatan genistein sangat menghambat produksi pensinyalan IL-6 dan MAPK.
Lee et al., 2010	Glycitein inhibits glioma cell invasion through down-regulation of MMP-3 and MMP-9 gene expression		Glycitein menghambat pengikatan DNA dan aktivitas transkripsi NF- κ B dan AP-1, yang merupakan faktor transkripsi penting untuk ekspresi gen MMP-3 atau MMP-9
Mitsuyoshi Kano, 2016	Oral Administration of Fermented		pemberian oral diet FSM isoflavon

	Soymilk Products Protects the Skin of Hairless Mice against Ultraviolet Damage		menekan photodamage kulit dengan menangkal ROS yang dihasilkan oleh Penyinaran UVB dan mengerahkan efek seperti estrogen pada tikus tanpa rambut OVX. Dapat mencegah peningkatan intensitas eritema, ketebalan epidermal, CPD, 6-4PPs pada kulit dorsal serta menekan IL-6 dalam serum
Nisakorn al.(2013)	et Photoprotection of natural flavonoids. Journal of Applied Pharmaceutical Science	Diberikan secara topikal	Genistein pada kedelai isoflavon juga antioksidan kuat yang merupakan inhibitor spesifik protein tyrosine kinase menghambat peningkatan jumlah melanin yaitu dengan menurunkan oksidasi melanin dan mencegah DOPAkuinon kembali menjadi DOPA
Sun-Young Kim.et all(2004)	Protective Effects of Dietary Soy Isoflavones against UV-Induced Skin-Aging in Hairless Mouse Model	Tikus tanpa rambut wanita diberikan ekstrak kedelai isoflavon secara oral dan	Hasil in vivo :Pada kelompok yang diobati dengan isoflavon, kulit memiliki penampilan yang lebih baik dan lebih sedikit keriput

		diiradiasi dengan sinar UV selama empat minggu (in vivo) kultur fibrobas manusia di papar UVB lalu diberi isoflavon	daripada pada kelompok kontrol Selain itu, jumlah deposisi kolagen lebih tinggi pada kelompok isoflavon. Hasil in vitro : terjadi penurunan MMP-1 46% pada tikus.
Zainuddin,et al. 2015	Soybean Protective Effect to 8-OHdG on UVB Induced-Hairless Mice	Diberikan dalam bentuk lotion dan dioles pada area yang terpapar UV	Efek isoflavonoid topikal pada tikus yang induksi UVB menunjukkan proses antiinflamasi dan imunosupresi mekanisme dg dosis 20 uM genistein.

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat sehingga dapat menjadi acuan dalam memahami manfaat FEAEK padakacang kedelai yang juga dapat meningkatkan jumlah kolagen kulit, pigmentasi kulit dan dapat memberikan efek perlindungan terhadap paparan sinar UV-B yang hampir tidak bisa dihindari dalam kehidupan sehari-hari terutama dinegara tropis seperti di Indonesia, dan juga dapat menghambat proses penuaan kulit.