

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Penuaan (*Aging*): Definisi *Aging*, Mekanisme terkait Penuaan Kulit dan *Antiaging*

Penuaan adalah proses penurunan progresif dalam fungsi maksimal dan kapasitas cadangan semua organ dalam tubuh, termasuk kulit.^{1,4} Terdapat dua proses dalam penuaan pada kulit yaitu secara intrinsik dan ekstrinsik.⁴ Penurunan fungsi yang terjadi secara alami atau intrinsik seperti genetik, hormon, dan etnis ini pada kulit biasanya diperparah dan dipercepat oleh faktor ekstrinsik yaitu paparan lingkungan yang ekstrim, seperti pajanan sinar *ultraviolet (UV)*, inframerah, dan kandungan karsinogen pada udara yang tercemar.⁴

Mekanisme molekuler dalam penuaan kulit dengan teori yang berkaitan dengan penuaan seluler, penurunan kapasitas perbaikan *Deoxyribonucleic acid (DNA)* seluler.⁵ Stress oksidatif merupakan penghasil ROS, dimana ROS memainkan peran penting dalam perubahan matriks ekstraseluler dermal dari penuaan dan *photoaging*.⁵ ROS dapat diproduksi dari berbagai sumber termasuk rantai transpor elektron mitokondria, peroksisomal, retikulum endoplasma (ER), reaksi Fenton, enzim siklooksigenase, lipoksigenase, xantin oksidase, dan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat hidrogen (NADPH) oksidase.⁵ ROS dapat mengaktivasi RTK terfosforilasi, *Mitogen-activated protein kinase (MAPK)*, *Nuclear factor-kappa B*

(NF- κ B), dan faktor transkripsi *Activator Protein-1* (AP-1). Aktivasi NF- κ B dan AP-1 menahan produksi kolagen dan meningkatkan transkripsi gene *matrix metalloproteinase* (MMP), mengakibatkan penurunan kandungan kolagen.⁵

Terapi untuk menghambat penuaan dengan penyebab ROS ini bisa dengan penggunaan antioksidan.⁵ Antioksidan berperan sebagai reduktor yang akan menghambat penuaan kulit dengan menetralkan ROS yang sudah terbentuk.⁵ Berperan sebagai *anti-aging* dengan hasil akhir membantu mengembalikan fungsi dan integritas dari kulit yang sebelumnya mengalami penurunan.¹⁴ Penelitian yang telah dilakukan oleh (Chanda et al. 2015; Palmer dan Kitchin 2010), menunjukkan bahwa antioksidan memberikan potensi besar untuk mempertahankan ROS dan mengurangi stres oksidatif, dengan demikian senyawa dengan aktivitas antioksidan yang kuat juga memfasilitasi kulit agar terlindungi dari kerusakan oksidatif bersamaan dengan menunda proses penuaan kulit.¹⁵

Extracelullar matrix (ECM), terdapat dibagian dermis dari kulit , terdiri dari fibroblas dan protein termasuk kolagen dan elastin.¹⁵ Kolagen adalah struktur protein yang banyak ditemukan pada lapisan dermis manusia. Sementara itu, elastin merupakan jaringan serat yang terletak di jaringan ikat.¹⁵ Menurut pendapat (Horng et al. 2017; dkk) kolagen dan elastin diperlukan kulit karena berperan dalam menjaga kekenyalan, fleksibilitas, integritas, dan elastisitas kulit. Namun, seperti yang dikatakan (Chatatikun 2017; dkk), akumulasi ROS setelah paparan kulit terhadap *photoaging stressor* secara tidak langsung dapat mengaktifkan enzim dermal seperti kolagenase dan elastase yang pada dasarnya dapat memecah dan mendegradasi kolagen serta elastin.¹⁵ Dengan demikian, sintesis elastase dan

kolagenase dapat memicu penuaan kulit dini sebagaimana dibuktikan dengan tanda-tanda seperti kerutan, *freckles*, pucat, atrofi, dan tekstur kulit yang kasar.¹⁵

Asam hialuronat (HA) atau *hyaluronan* berbasis glukosa polimer, terdapat dalam jaringan serta cairan dari dalam tubuh, tetapi paling banyak terdapat di kompartemen dermal kulit dan lapisan epidermis.¹⁵ Berdasarkan penelitian (Leach et al. 2003) Asam hialuronat utamanya menyebabkan peremajaan kulit, meningkatkan kelembaban, meningkatkan viskositas, dan mengurangi permeabilitas membran. Namun, asam hialuronat secara alami menurun selama proses penuaan dan *hyaluronidase* akan disintesis.¹⁵ *Hyaluronidase* adalah enzim yang merusak asam hialuronat yang menyebabkan hilangnya kekuatan, fleksibilitas, dan kelembaban, dan selanjutnya berujung pada penuaan kulit. Dengan demikian, salah satu pendekatan *anti-aging* dengan penggunaan asam hialuronat untuk menjaga kelembaban kulit.¹⁵

Menurut (Asanka et al. 2018; dkk) melanin dan bisa disebut juga pigmen hitam atau coklat merupakan komponen utama dari kulit, rambut, dan warna mata. Melalui proses melanogenesis, suatu mekanisme melanosit. Pigmentasi melanin utamanya meningkatkan perlindungan kulit terhadap berbagai faktor lingkungan terutama radiasi UV dan faktor hormonal, seperti sitokin.¹⁵ Namun, produksi melanin yang tidak terkendali dan berlebihan dapat menyebabkan gangguan kulit sebagai respon dari trauma dan inflamasi, termasuk *freckles*, melasma, bintik-bintik penuaan, dan pasca-inflamasi.^{4,15} Hiperpigmentasi dapat menyebabkan kulit terlihat seperti mengalami penuaan dini.¹⁵ Berdasarkan penelitian (Chatatikun et al. 2019) tirosinase adalah enzim melanogenik yang memainkan peran penting sebagai

pembatas laju selama pigmentasi melanin.¹⁵ Oleh karena itu, *downregulation* atau penghambatan aktivitas tirosinase menjadi pendekatan umum yang direkomendasikan untuk mengatasi kelainan pigmentasi dan digunakan sebagai bahan pemutih dalam tujuan estetika.¹⁵

2.1.2 *Centella asiatica* (L.): Taksonomi, Kandungan Zat Aktif dan Manfaat

Pegagan atau *Centella asiatica* (L.) dengan sinonim *Hydrocotyle asiatica* L. merupakan tumbuhan yang penyebarannya begitu luas, utamanya di daerah tropis dan subtropis, seperti Indonesia, Malaysia, Srilanka, Madagaskar dan Afrika.³¹ Pegagan (*Centella asiatica* (L.)) adalah tanaman yang bisa dibudidayakan di dataran rendah dan tinggi (1-2500 mdpl) dengan curah hujan 8-9 bulan, menurut Badan Penyuluhan dan Pengembangan Sumber Daya Manusia Pertanian (BPPSDMP). Suhu udara harus antara 20 dan 25 °C, kelembaban harus antara 70 dan 90 persen, dan pH harus antara 6-7.³²



Gambar 1. 1 Pegagan (*Centella asiatica* (L.))²⁶

Berdasarkan artikel yang diunggah oleh Pusat Kajian Hortikura Tropika (Institut Pertanian Bogor). *Asiaticoside, thankuniside, isothankuniside, madecassoside, brahmoside, brahmic acid, brahminoside, madasiatic acid, mesoinositol, centelloside, carotenoids, hydrocotylin, vellarine, tanin* ini merupakan kandungan yang terdapat pada Pegagan (*Centella asiatica (L.)*). Kemudian dengan manfaat dan kegunaan sebagai berikut: dapat dikonsumsi, dan biasanya akan dikeringkan yang kemudian ekstraknya diambil untuk dijadikan obat kapsul, krim, salep, atau obat jerawat.²⁶ Selain itu, terdapat penelitian yang menyatakan bahwa dalam *Centella asiatica (L.)* memiliki kandungan utama flavonoid diantaranya: kaempferol, quercetin, dan rutin dengan sifat antioksidan.¹³ Kaempferol merupakan suatu merupakan golongan flavonol, 7-hidroksiflavonol dan tetrahidroksiflavon, berfungsi sebagai antioksidan dengan mengurangi stres oksidatif.³³

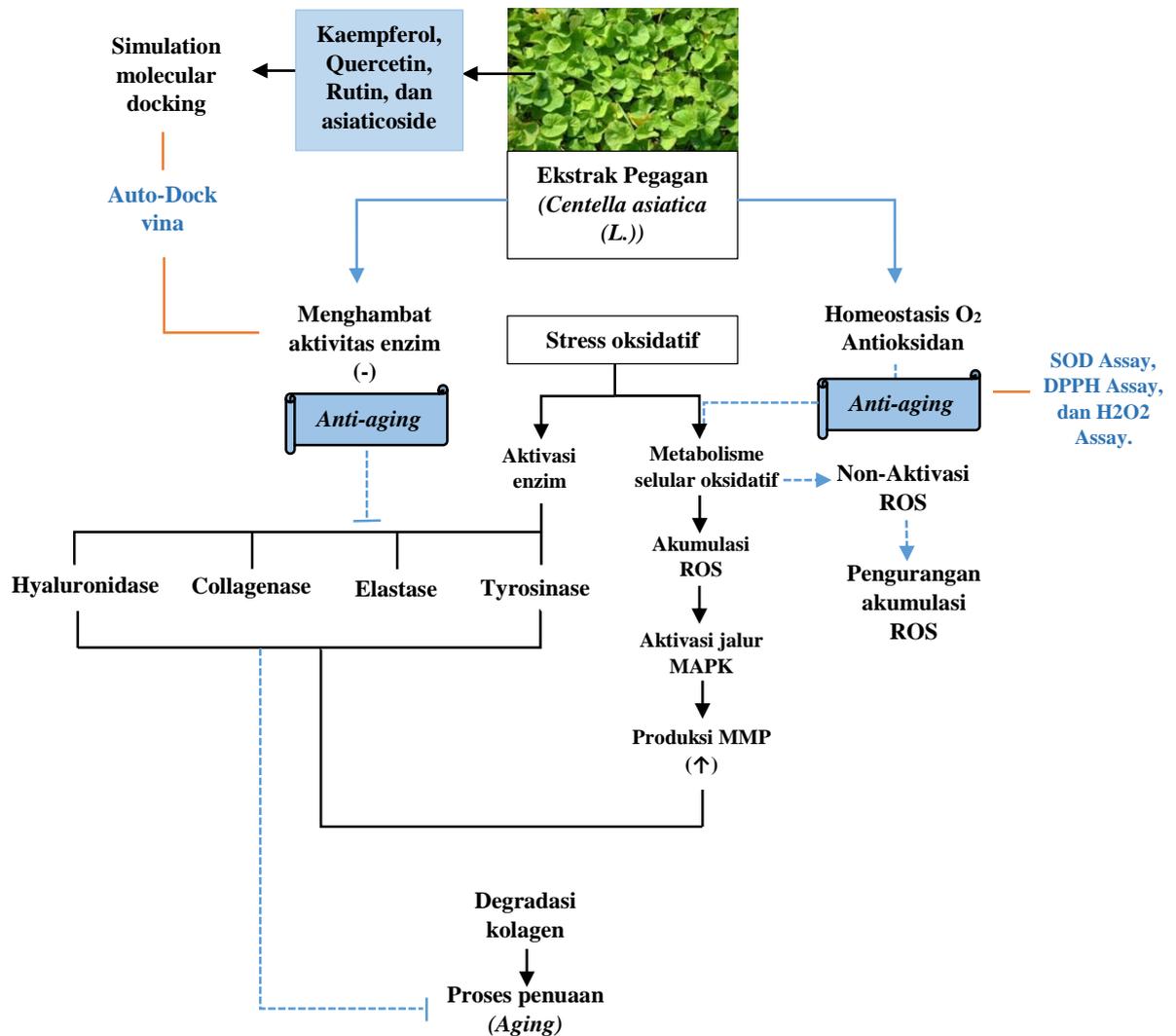
2.2 Kerangka Pemikiran

Proses *aging* merupakan penurunan progresif dalam fungsi maksimal dan kapasitas cadangan pada kulit.¹ Secara kompleks dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik disebabkan oleh akumulasi ROS dihasilkan dari proses biologis.¹⁴ Pada salah satu data penelitian dengan menggunakan RT-Qpcr menunjukkan bahwa ekstrak dari *Centella asiatica (L.)* menunjukkan adanya aktivitas *anti-aging* pada kulit setelah terpapar H₂O₂.²⁴ Mekanisme molekuler terkait dengan penuaan kulit, ROS memainkan peran penting terkait dengan perubahan *matrix extracellular*.⁵ Dengan mengikat sistein di situs katalitik RPTs, ROS menghambat fungsinya, meningkatkan RTK terfosfolarisasi dan mengaktifkan MAPK, NF-Kb, dan factor

transkripsi AP-1. Pembentukan kolagen dihambat dan transkripsi MMP meningkat ketika NF-kB dan AP-1 diaktivasi, menghasilkan kandungan kolagen menjadi lebih rendah pada kulit yang mengalami *photoaging*.⁵

Terdapat beberapa enzim yang memiliki peran penting terkait dengan penuaan yaitu kolagenase dan elastase dimana akumulasi ROS setelah terkena paparan kulit akan memicu aktivasi terhadap enzim tersebut yang kemudian akan memecah dan mendegradasi kolagen serta elastin.¹⁵ *Hyaluronidase* yang merupakan HA-destruktif akan menyebabkan penurunan fungsi kulit berujung pada proses penuaan kulit.¹⁵ Proses ini dapat dihambat dengan menggunakan penghambatan enzim yang dapat dikatakan sebagai *anti-aging*.¹⁵

Daun Pegagan (*Centella asiatica (L.)*) telah dikatakan mempunyai aktivitas antioksidan dimana terdapat kandungan kaempferol, quercetin, dan rutin yang merupakan flavonoid dengan sifat antioksidan.²⁴ Antioksidan berperan sebagai reduktor yang akan menghambat penuaan kulit dengan menetralkan ROS yang sudah terbentuk.⁵ Dengan hasil akhir membantu mengembalikan fungsi dan integritas dari kulit yang sebelumnya mengalami penurunan.¹⁴ Salah satu kandungan Pegagan (*Centella asiatica (L.)*) yaitu kaempferol merupakan suatu tetrahidroksiflavan, berfungsi sebagai antioksidan dengan mengurangi stres oksidatif yaitu merupakan golongan flavonol, 7-hidroksiflavanol dan tetrahidroksiflavan.³³



Gambar 1. 2 Diagram Kerangka Pemikiran ^{1,2,14,5,24,26,17}

2.4 Hipotesis

1. Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.)) memiliki efek sebagai *anti-aging*.
2. Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.)) memiliki kandungan antioksidan.
3. Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.)) memiliki aktivitas penghambat terhadap enzim degradasi pada kulit secara *in silico*.