

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penuaan adalah proses kompleks yang menyebabkan hilangnya kebugaran/kemampuan secara progresif, meningkatkan kerentanan terhadap penyakit dan pada akhirnya kematian. Terlepas dari organisme, ada beberapa ciri umum dari penuaan yaitu, hilangnya proteosis dan penuaan sel (Magalhães *et al.*, 2022). Mengingat Indonesia kaya akan tanaman yang mengandung anti oksidan tinggi yang berpotensi sebagai anti penuaan atau penghambat penuaan, maka salah satu strategi yang perlu diperhatikan adalah kemungkinan penggunaan bahan alam sebagai penghambat penuaan (Carvalho *et al.*, 2021).

Tumbuhan saga (*Abrus precatorius L.*) dalam ayurveda banyak digunakan secara tradisional sebagai obat yang memiliki khasiat untuk mengobati tonik saraf, dioleskan pada luka dan bengkak serta sariawan. *Abrus* juga digunakan sebagai *abortifacient*, pencahar, penyakit kuning dan empedu hemoglobinurik (Anant dan Maitreyi, 2012). Tanaman saga mempunyai kandungan kimia saponin dan flavonoid, gelis sirizin pada daun, batang dan biji. Batangnya mengandung polifenol dan bijinya mengandung tannin, akarnya mengandung alkaloida dan polifenol (Soliha, 2009). Penelitian Putri Arnanda *et al.*, (2020) menghasilkan kesimpulan bahwa saga merupakan tanaman yang memiliki aktivitas analgesik, antioksidan, antiinflamasi, dan antihipertensi.

Antioksidan sangat bermanfaat dalam pencegahan penuaan. Penuaan adalah proses yang akan terjadi pada semua makhluk hidup yang dapat menyebabkan perubahan progresif pada seluruh organ termasuk kulit. Pada sebagian orang proses menua terjadi sesuai dengan usianya namun ada pula yang terjadi lebih cepat atau biasa disebut penuaan dini, hal ini disebabkan karena akumulasi radikal bebas seperti paparan sinar matahari, rokok, dan polusi udara (Nurulita *et al.*, 2019). Penuaan seluler menggambarkan

hilangnya potensi proliferasi setelah pembelahan sel secara terbatas. Tiap sel memiliki “jam biologis” yang akan memberi sinyal pada akhir replikasi. Konsekuensinya, sel tidak dapat distimulasi untuk memasuki fase S1 mitogen dan berhenti pada fase G1 karena represi pada gen pengatur pertumbuhan pada kultur sel kulit yang mengalami penurunan kemampuan proliferasi sehingga terdapat penumpukan sel yang menua.

*Human dermal fibroblast* pada manusia memiliki peran sesuai dengan umur dan pada akhirnya mereka berhenti membelah secara permanen dan mereka mengalami serangkaian perubahan fenotipik yang membedakan dari ketenangan. Fenotipik ini mengalami perubahan termasuk morfologi, peningkatan volume sel, ekspresi gen galaktosidase terkait penuaan. Aktivasi dan peningkatan produksi ekstraseluler enzim degeneratif matrik seperti kolagenase dan stromer diterima kinase bergantung siklin (CDKS), (p16InK4a) dan (p21Cip1/sdi1 yang jumlahnya sering meningkat dan bertambahnya usia. Protein 21 (p21) berperan penting dalam menonaktifkan CDKS pada fibroblas tua. Terlepas dari ini, peran mereka yang tak terbantahkan pada penuaan masing-masing CDK inhibitor p21 mengikat dan meningkatkan sebagian besar cyclin-CDK, sedangkan p16 memblokir aktivasi cyclin D-CDK (Dulic *et al.*, 2000).

Terdapat dua jalur pensinyalan yang berkontribusi dalam penuaan yaitu jalur p16/retinoblastoma dan AKF/p53/p21. Sebuah studi menyatakan bahwa p21 berperan mengatur siklus sel utama dan terkait erat dengan stress pada diabetes melitus dan penyakit terkait usia (Liu *et al.*, 2014).

*Reactive Oxysa Species* (ROS) berperan penting dalam proses komponen sel dan jalur persinyalan dalam metabolisme bergantung pada konsentrasi. ROS adalah produk endogen metabolisme dan kesan penting kedua dalam proliferasi sel yang berputar, penghentian siklus sel dan kematiannya namun akumulasi ROS yang berlebihan dapat mengaktifkan p53 pada gilirannya mengaktifkan p21 dan mendorong proses penuaan. Jalur pesinyalan p53/p21 juga telah terbukti berperan penting dalam proses penuaan (Wenbo *et al.*, 2018).

p53 berperan sebagai faktor transkripsi, aktivasi p53 pada saat ada kerusakan DNA atau sinyal stress lain akan memicu terjadinya siklus sel serta terjadinya apoptosis dan repair DNA (Tjahjadi and Hellyanti, 2015).

p21 merupakan protein asam amino 165 yang dapat memediasi penghentian pertumbuhan G1 yang bergantung p53 dan p21 mengeksekusinya dengan aktivitas biologisnya terutama dengan mengikat dan menghambat aktivitas siklin kinase dependen, khususnya CDK4 dan CDK sehingga mencegah proliferasi protein retinol blastoma dan akan menekan ekspresi gen terkait proliferasi. Penghambatan ini adalah salah satu mekanisme bentuk permanen penghentian sel yang dikenal sebagai penuaan, penuaan seluler menghentikan proliferasi terhadap pemendekan telomer, aktivasi onkogen, fusi sel-sel normal dan kerusakan DNA (Papismadov *et al.*, 2017).

Terdapat berbagai teori mekanisme penuaan kulit, yaitu penuaan seluler, pemendekan telomere, stress oksidatif, DNA mitokondria (MtDNA), hormonal. Telomere merupakan struktur nukleoprotein tanpa kode diujung kromosom yang berfungsi sebagian penutup untuk menjaga stabilitas kromosom dengan melindungi kromosom dari degradasi, rekombinasi, dan fusi. Pemendekan telomere berperan pada penuaan sel pada jam mitosis atau (*mitotic clotks*). Mekanisme jam atau (*clocks mechanism*) terjadi karena ketidak mampuan DNA *polymerase* menyelesaikan replikasi diujung kromosom linier. Hal tersebut menyebabkan hilangnya sebagian dari ulangan telomere dikromosom (TTAGGG) (Shannaz 2021).

Telomer merupakan bagian ujung yang atau penutup kromosom yang berperan untuk melindungi kromosom yaitu menjaga kestabilan genom setiap sel. Telomerase merupakan suatu enzim yang berperan saat pembentukan telomer dan akan mengurangi kerusakan DNA yang berperan pada proses penuaan. Namun semakin bertambahnya umur produksi telomerase pada kromosom berkurang atau menurun, telomerpun akan memendek sehingga gagal melindungi kromosom. Telomer fungsional bertujuan untuk mencegah degradasi, kehilangan informasi genetik dan

apoptosis. Pemendekan telomeraseiring dengan pembelahan sel dihubungkan dengan anti-aging atau penuaan (Hidayati, 2019).

Telomerase merupakan enzim yang kaya akan guanin bertanggung jawab menjaga panjang telomer. Aktivitas telomerase terdapat pada sel gamet dan sel punca serta sel tumor. Pada manusia potensi proliferasi sel somatik sangat terbatas dan penuaan mengikuti sekitar 50-70 pembelahan sel. DNA polimerase tidak dapat menduplikat DNA sepenuhnya pada ujung kromosom, maka sekitar 50 neuklotida yang hilang setiap tapap siklus sel yang mengakibatkan pemedekan telomer secara bertahap. Telomer yang memendek akan merangsang penuaan, selain pemanjangan telomer katalitik, fungsi telomerase juga dapat terlibat dalam regulasi siklus sel (Zvereva *et al.*, 2010).

Sel fibroblas merupakan jenis sel yang paling banyak terdapat pada jaringan ikat longgar dengan bentuk gelendong atau fusiform, gepeng, dengan kandungan glikosamino-glikan sebagai unsur amorf. Sel ini merupakan sel tetap pada jaringan ikat yang mampu tumbuh dan bergenerasi seumur hidup serta merupakan sel yang dapat menghasilkan kolagen. Menurut *Wlaschek, et al.*, (2021) sel fibroblas berperan penting dalam penuaan kulit dimana penuaan fibroblas mendorong penurunan kulit dan penuaan yang menghentikan proliferasi ireversibel dan peningkatan pelepasan fenotif *secretor* terkait penuaan.

Berdasarkan urian diatas maka peneliti tertarik untuk menganalisis ekstrak efek ekstrak etanol daun saga (*Abrus precatorius L.*) terhadap ekspresi gen p21 yang berperan dalam penghambatan siklus sel, serta ekspresi telomerase pada sel *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Sel fibroblas berperan penting dalam proses proliferasi dan migrasi serta sintesis faktor pertumbuhan dan molekul matriks ekstraseluler. Peningkatan frekuensi proliferasi dapat memperpendek telomere karena intensitas

pembelahan sel yang tinggi. Pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan sel mengalami stress oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mengganggu siklus sel dan pada akhirnya memicu penuaan sel. Daun saga (*Abrus precatorius L.*) merupakan tanaman yang banyak digunakan secara tradisional sebagai obat di banyak negara yang memiliki khasiat sebagai obat batuk, sariawan, dan radang tenggorokan. Tanaman ini mempunyai antioksidan, antibakteri dan anti inflamasi.

Berdasarkan uraian masalah diatas perlu dilakukan penelitian untuk menilai efek ekstrak etanol daun saga (*Abrus precatorius L.*) terhadap ekspresi p21 dan enzim telomerase pada sel *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi. Pertanyaan sebagai berikut:

1. Bagaimana efek ekstrak etanol daun saga terhadap p21 pada sel *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi?
2. Bagaimana efek ekstrak etanol daun saga terhadap ekspresi enzim telomerase pada sel *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis efek ekstrak etanol daun saga (*Abrus precatorius L.*) terhadap p21 dan ekspresi enzim telomerase pada sel *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis efek ekstrak etanol daun saga terhadap p21 pada sel *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi.
2. Menganalisis efek ekstrak etanol daun saga terhadap ekspresi enzim telomerase pada *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Penelitian ini akan menjadi dasar pengembangan ilmu biomedis dalam menghasilkan obat berbahan herbal untuk mencegah penuaan sel.

### **1.4.2 Manfaat Klinis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek ekstrak etanol daun saga (*Abrus precatorius L.*) terhadap p21 dan ekspresi enzim telomerase pada sel *human dermal fibroblast* yang mengalami multireplikasi

## **1.5 Batasan Penelitian**

Terdapat keterbatasan pada eksperimen yang berbasis kultur sel. Sel sangat rentan terjadinya kontaminan yang tumbuh sangat cepat, oleh karena itu teknik kultur harus dibawah kondisi aseptik yang ketat.