



Proses Penuaan Kulit

dr. Jessica
dr. Nana Novia Jayadi, SpKK

Penuaan kulit merupakan proses fisiologis yang multifaktorial, terjadi secara progresif dan tidak dapat dihindari.^{1,2} Kulit merupakan bagian tubuh yang paling luas dan sering terpapar dengan faktor-faktor luar, dan akan menjadi hal yang paling terlihat dari seseorang ketika terjadi proses penuaan pada kulit saat bertambah usia.^{2,3} Oleh sebab itu, banyak orang, terutama perempuan, yang menghabiskan banyak waktu dan uang untuk merawat kulitnya.³

Mekanisme dari proses penuaan kulit terbagi menjadi dua kategori yaitu, penuaan intrinsik atau disebut juga sebagai penuaan kronologis dan penuaan ekstrinsik yang dipengaruhi oleh faktor-faktor luar.² Proses penuaan terjadi karena kombinasi antara faktor intrinsik dan ekstrinsik:

Faktor ekstrinsik yang berperan paling besar dalam proses penuaan kulit adalah paparan sinar ultraviolet (UV) dalam jangka panjang, baik itu

UVA ataupun UVB dalam proses yang disebut sebagai *photoaging*.^{2,3}

Faktor intrinsik merupakan proses penuaan secara fisiologis yang tidak dapat dihindari seiring dengan bertambahnya usia dan menghasilkan kulit kering, kerutan-kerutan halus dan atrofi pada lapisan epidermis dan dermis.^{2,3} Proses penuaan kulit intrinsik merupakan kombinasi dari tiga proses, yaitu penurunan kemampuan proliferasi dari sel-sel kulit, penurunan sintesis *extracellular matrix* (ECM), serta peningkatan aktivitas enzim yang mendegradasi kolagen di lapisan dermis.²

Sinar UV merupakan kontributor utama dalam terjadinya *photoaging*. Sinar UV terbagi menjadi sinar UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm), dan UVC (100-290 nm).⁴ Sinar UVA merupakan sinar yang dapat menembus sampai lapisan dermis dan menyebabkan kerusakan yang lebih berat dibandingkan dengan sinar UV yang lain.^{2,4} Paparan

sinar UVA akan menstimulasi *reactive oxygen species* (ROS) dan radikal bebas lainnya, selain itu juga mempercepat proses pemendekan telomer, yang ada di bagian paling ujung kromosom, yang berfungsi untuk menjaga kestabilan kromosom.^{1,5} Pemendekan telomer berperan untuk mencegah proliferasi sel aberans dengan membatasi pembelahan sel.⁵

Sedangkan UVB menginduksi terbentuknya *cyclobutane pyrimidine dimers* yang akan mengganggu dari fungsi replikasi dan transkripsi sel, menginduksi mutasi *tumor suppressor* pada gen p53 yang meningkatkan resiko transformasi keratinosit dan melanosit yang dapat bermanifestasi menjadi tumor kulit.⁴

Paparan kulit terhadap radiasi UVB akan mengaktifasi ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMP). MMP merupakan protein yang berfungsi untuk mendegradasi ECM yang menyusun struktur dari jaringan ikat kulit. Selain MMP, paparan

sinar UV juga dapat mengaktifasi berbagai *growth factor* dan reseptor-reseptor sitokin pada permukaan sel dan menstimulasi transduksi sinyal *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), yang kemudian mengatur faktor transkripsi dari *activator protein-1* (AP-1) dan *nuclear factor kappa B* (NF-κB) di dalam nukleus.⁵

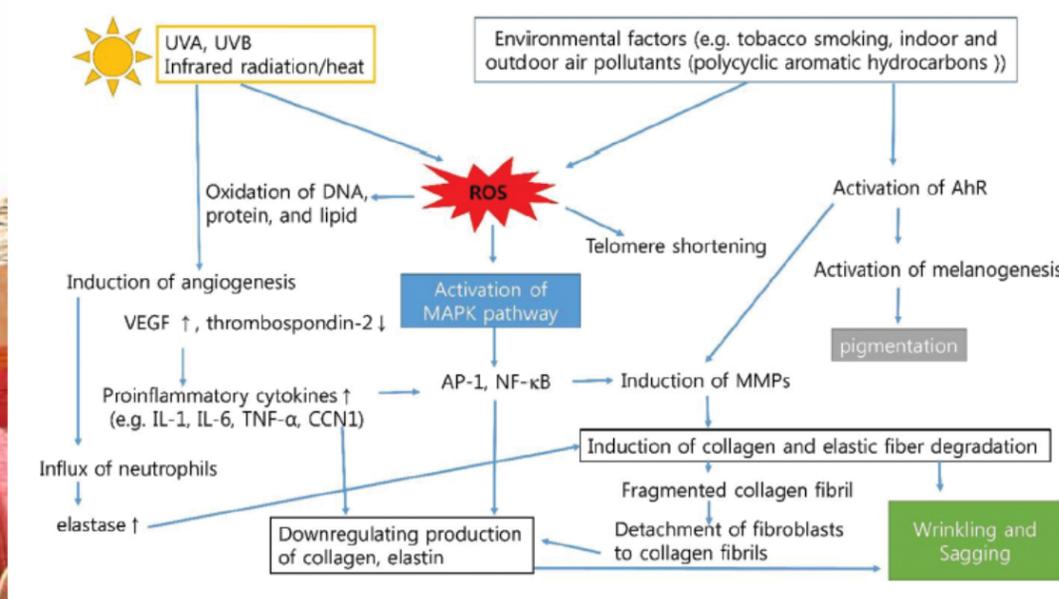
Induksi dari AP-1 meningkatkan ekspresi dari MMP, diantaranya MMP-1 (*collagenase*), MMP-3 (*stromelysin*), dan MMP-9 (*gelatinase*), yang menyebabkan degradasi kolagen tipe I dan III dari ECM kulit secara *in vivo*.^{1,5} Selanjutnya, AP-1 mencegah *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang merupakan sitokin *profibrotic* dan menurunkan regulasi reseptor TGF-β tipe II agar sel tidak dapat memberikan sinyal kepada TGF-β, merupakan sitokin yang merangsang produksi kolagen, sehingga mengakibatkan penurunan produksi kolagen dan meningkatkan produksi dari elastin yang kemudian akan membentuk *deep wrinkles*, telangiectasis, dan pigmentasi.^{1,2,4}

Paparan radiasi dari UV juga akan mengaktifasi NF-κB dan menghasilkan transkripsi sitokin pro-inflamasi seperti, interleukin (IL)-1β, *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), IL-6, dan IL-8. Sitokin ini akan mengikat pada reseptornya di permukaan sel dan mengaktifasi AP-1 dan NF-κB. Stimulasi dari sitokin inflamasi ini akan memanggil neutrofil yang mengekspresikan MMP-8 dan menyebabkan kerusakan yang lebih parah pada ECM.¹ Selain itu konsentrasi TNF-α yang tinggi akan menginduksi *collagenase* pada fibroblas sehingga menyebabkan penurunan produksi dari kolagen.⁵ Stres oksidatif terjadi karena

adanya ketidakseimbangan antara oksidan dengan antioksidan.^{2,5} Radikal bebas merupakan kontributor utama dalam terjadinya penuaan kulit melalui akumulasi dari ROS. Terjadinya stres oksidatif dalam sel akan menyebabkan fosfolipid membran sel mengalami oksidasi, akibatnya terjadi distorsi *transmembrane signaling pathway*. Peningkatan dari produksi ROS akan mengaktifasi MAPK yang kemudian akan menginduksi AP-1 dan akan terjadi proses sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya. Stres oksidatif juga melibatkan peningkatan oksidasi dari lipid selular, protein, dan DNA, yang menyebabkan disfungsi sel. Seiringnya waktu, akumulasi dari protein yang teroksidasi atau rusak akan menyebabkan penuaan.⁵

Selain dari paparan sinar UV, merokok juga merupakan salah satu faktor ekstrinsik pada penuaan kulit. Merokok secara jangka panjang akan membentuk "*smoker's face*" yang membuat kulit menjadi keabuan dan membentuk kerutan-kerutan disekitar mata dan mulut akibat kerusakan pada kolagen dan elastin di lapisan dermis. Pada perokok juga ditemukan peningkatan dari MMP-1 jika dibandingkan dengan yang tidak merokok. Selain itu dapat juga menurunkan *procollagen* tipe I dan III dan menginduksi MMP-1 dan MMP-3 yang akan merusak ECM dan juga deposisi dari protein-protein yang rusak pada fibroblas kulit. Merokok juga dapat mengurangi respons dari TGF-β dan mengurangi sintesis dari ECM.⁵

Berdasarkan pemaparan di atas, dapat kita lihat bahwa terjadinya proses penuaan pada kulit ini terbagi menjadi faktor intrinsik dan ekstrinsik, akan tetapi keduanya menimbulkan mekanisme yang sama yaitu, kerusakan lapisan dermis pada struktur ECM, terutama pada kolagen dan elastin. Selain terjadinya kerusakan pada struktur ECM, serangkaian dari proses di atas juga menyebabkan penurunan dari produksi kolagen serta merangsang degradasi kolagen yang merupakan dasar patofisiologi dari penuaan kulit.² MD



Daftar Pustaka

- Murina AT, Kerisit KF, Boh EE. Mechanisms of Skin Aging. J Cosmet Dermatol. 2012;25(9):399-402.
- Ahmad Z, Damayanti. Penuaan Kulit: Patofisiologi dan Manifestasi Klinis. Berk Ilmu Kesehat Kulit Kelamin. 2018;30(3):208-215.
- Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. Cell Transplant. 2018 May;27(5):729-738.
- Mesa-Arango AC, Florez-Munoz SV, Sanclemente G. Mechanisms of Skin Aging. Iatreia. 2017;30(2):160-170.
- Kim M, Park HJ. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. InTech Open. 2016.