

# PENURUNAN KADAR PROGESTERON SERUM DAN KOMPONEN Matriks Ekstraseluler dan Seluler Kulit sebagai Indikator Penuaan Padatikus

## *The Decreased Serum Progesterone Concentrations and Extracellular Matrix and Cellular Components of Skin as Indicators of Aging in Rats*

Safrida<sup>1</sup>, Nastiti Kusumorini<sup>2</sup>, Wasmen Manalu<sup>2</sup>, dan Hera Maheshwari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Pendidikan Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Bogor  
E-mail: idabiologi@yahoo.co.id

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar kolagen kulit (matriks ekstraseluler), jumlah sel (kadar DNA), aktivitas sintetik (kadar RNA) pada jaringan kulit, serta kadar hormon progesteron pada berbagai tingkatan umur tikus, dan memperoleh umur tikus ovariectomi yang cocok digunakan sebagai hewan model penuaan. Rancangan percobaan yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri atas sembilan kelompok percobaan masing-masing terdiri atas tiga ekor tikus, yaitu umur 12 bulan (K1), 18 bulan (K2), 24 bulan (K3), 30 bulan (K4), 36 bulan (K5), umur 12 bulan dalam kondisi 1 bulan pascaovariectomi (K6), 12 bulan dalam kondisi 3 bulan pascaovariectomi (K7), 18 bulan dalam kondisi 1 bulan pascaovariectomi (K8), dan umur 24 bulan dalam kondisi 1 bulan pascaovariectomi (K9). Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan analisis varian dan dilanjutkan dengan uji Duncan. Komponen matriks ekstraseluler dan matriks seluler menurun seiring dengan bertambahnya usia. Umur tikus normal yang cocok digunakan sebagai hewan model penuaan adalah tikus umur 24-36 bulan. Tikus ovariectomi yang cocok digunakan sebagai hewan model penuaan adalah tikus umur 12 bulan pascaovariectomi 3 bulan.

Kata kunci: kolagen kulit, penuaan, tikus betina, ovariectomi

### ABSTRACT

*This study was designed to determine the levels of skin collagen (extracellular matrix), the number cell (DNA concentration), synthetic activity (RNA concentration), and serum progesterone concentrations in various ages in rats, and to obtain suitable age of ovaries to rats used as animal models of aging. Experimental design used was Completely Randomized Design (CRD) consisted of 9 experimental groups, each consisted of 3 rats i.e., rats aged 12 months (K1), 18 months (K2), 24 months (K3), 30 months (K4) 36 months (K5), 12 months with one month post ovariectomy (K6), 12 months with 3 months post ovariectomy (K7), 18 months with one month post ovariectomy (K8), and 24 months with one month post ovariectomy (K9). The data obtained were analyzed using Analysis of Variance (ANOVA) followed by Duncan test. Extracellular matrix component and cellular matrix decreased within creasing of age. Ages of normal rats that were suitable to be used as animal models of aging were 24-36 months. Ovariectomy rats that were suitable to be used as animal models of aging were 12 months with three months post ovariectomy.*

Key words: skin collagen, aging, female rats, ovariectomy

### PENDAHULUAN

Penuaan adalah penurunan secara fisiologis fungsi tubuh dan berbagai sistem organ yang mengakibatkan peningkatan kejadian penyakit serta kehilangan mobilitas dan ketangkasan. Fase penuaan menyebabkan penurunan beberapa fungsi tubuh. Penurunan fungsi organ tubuh berbeda bergantung pada waktu. Salah satu penuaan tingkat seluler dapat dilihat dari penurunan protein struktural, seperti kolagen (Rastogi, 2007). Kolagen merupakan matriks ekstrasel berupa protein struktural, sebagai pengikat antarsel dan sangat berhubungan dengan penuaan karena menyangkut perubahan sintesis protein. Penurunan kelarutan kolagen dengan bertambahnya umur terjadi akibat penurunan enzim kolagenase secara tajam dan penurunan ini meningkatkan ikatan silang antara fibril kolagen dan perubahan daya regang kolagen (Kanungo, 1997).

Kulit tersusun atas tiga lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan subkutis. Serat yang terdapat pada jaringan konektif dermis secara garis besar ada dua yang dominan, yaitu kolagen dan elastin. Serat kolagen

diproduksi oleh fibroblas, yang tersusun paralel pada permukaan kulit. Serat ini memberikan kulit kekuatan untuk dapat diregangkan dan mencegahnya menjadi robek akibat robekan minor. Kualitas kulit menurun seiring dengan bertambahnya usia karena efek sinergik penuaan, sinar matahari, defisiensi hormon, dan faktor lingkungan

Salah satu tanda penuaan yang jelas terlihat adalah pada kulit seperti kulit keriput, kasar, kering, serta noda-noda hitam. Keriput ataupun kerutan secara sederhana diartikan sebagai indikator penurunan jumlah kolagen kulit. Kolagen adalah protein bermolekul besar yang merupakan komponen utama penyusun kulit. Lebih dari 71% protein dalam kulit adalah kolagen. Kolagen berperan dalam pemeliharaan kekencangan, elastisitas, dan regenerasi sel-sel kulit. Penurunan kadar kolagen kulit menyebabkan hambatan pada permeabilitas sel dan lalu lintas bahan antarsel sehingga fungsi sel menjadi terganggu dan akhirnya sel mengalami penuaan dan kematian (Bengtsson *et al.*, 2000).

Penelitian penuaan (*aging*) umumnya menggunakan tikus umur tua sebagai objek penelitian. Kendala

penelitian menggunakan tikus tua adalah sulit diperoleh dan perlu waktu lama untuk memeliharanya. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian menggunakan tikus ovariektomi untuk memperoleh hewan model penuaan. Data tentang umur tikus ovariektomi yang cocok digunakan sebagai hewan model penuaan belum dilaporkan. Adapun tujuan penelitian ini untuk mengetahui kadar kolagen kulit (matriks ekstraseluler), jumlah dan aktivitas seluler (matriks seluler) pada berbagai tingkatan umur tikus, dan untuk memperoleh umur tikus ovariektomi yang cocok digunakan sebagai hewan model penuaan. Data yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang hewan model penuaan.

## MATERI DAN METODE

Penelitian dilakukan di fasilitas hewan coba dan Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Bogor. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini ialah 27 ekor tikus betina strain Sprague Dawley, yang dibagi ke dalam 9 (sembilan) kelompok percobaan yang masing-masing terdiri atas tiga (3) ekor, yaitu umur 12 bulan (K1), 18 bulan (K2), 24 bulan (K3), 30 bulan (K4), umur 36 bulan (K5), umur 12 bulan dalam kondisi 1 bulan pascaovariektomi (K6), 12 bulan dalam kondisi 3 bulan pascaovariektomi (K7), 18 bulan dalam kondisi 1 bulan pascaovariektomi (K8), dan umur 24 bulan dalam kondisi 1 bulan pascaovariektomi (K9). Tikus ditempatkan dalam kandang plastik dengan tutup yang terbuat dari kawat ram dan dialasi sekam. Pakan yang diberikan adalah bentuk pelet dan air minum disediakan *ad libitum*. Lingkungan kandang dibuat agar tidak lembab, ventilasi dan penyinaran yang cukup dengan lama terang 14 jam dan lama gelap 10 jam. Masing-masing tikus ditempatkan dalam kandang individu. Tindakan ovariektomi dilakukan oleh dokter hewan. Semua tikus diadaptasikan di lingkungan kandang percobaan selama 10 hari, kemudian dilakukan ulas vagina untuk memeriksa kesamaan fase siklus estrus (tikus dibedah pada fase diestrus). Sebelum dilakukan pembedahan, tikus terlebih dahulu dibius dengan eter. Parameter yang diamati ialah kadar hormon progesteron, kadar kolagen kulit, kadar DNA kulit, dan kadar RNA kulit. Rancangan percobaan yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL). Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan analisis varian dan dilanjutkan dengan uji Duncan dengan selang kepercayaan 95% ( $\alpha=0.05$ ), serta uji korelasi dan regresi dengan menggunakan perangkat lunak *software* SAS 9.1.3 (Mattjik dan Sumertajaya, 2006).

### Prosedur Penentuan Kadar Hormon Progesteron

Pada fase diestrus, masing-masing tikus diambil darahnya secara intrakardial sebanyak kurang lebih 1 ml. Darah dikoleksi pada tabung penampung, selanjutnya darah disentrifus dengan kecepatan 2000 rpm selama 15 menit sehingga didapatkan serum yang kemudian digunakan untuk penentuan kadar progesteron.

Konsentrasi progesteron dalam serum diukur dengan metode *radioimmunoassay* (RIA) dengan teknik fase padat menggunakan kit progesteron *coat-a-count* yang berisi progesteron berlabel  $^{125}\text{I}$ . Seri larutan standar A; B; C; D; E; F; dan G berturut-turut berisi progesteron dengan konsentrasi 0; 0,1; 0,5; 2; 10; 20; dan 40 ng/ml yang diperoleh dari Diagnostic Product Corporation (Los Angeles, CA).

### Prosedur Penentuan Kadar Kolagen

Penentuan kadar kolagen dilakukan sesuai dengan yang dilakukan oleh Manalu dan Sumaryadi (1998). Pengukuran kadar kolagen dilakukan setelah kulit yang sudah dikeringkan dan dihaluskan diekstraksi dengan cara menimbang seberat 25 mg ke dalam tabung reaksi dan menambahkan sebanyak 5 ml HCl 6 N pada setiap sampel. Semua tabung diletakkan pada penangas air  $130^\circ\text{C}$  selama 3 jam (air mendidih  $\pm 5$  jam) sampai larutan homogen kuning muda. Jika terjadi penguapan selama pemanasan ditambahkan lagi HCl 6 N sebanyak 5 ml. Isinya dituangkan dan dibaca pada pH 6-7 (seragam) dengan menambahkan NaOH 2 N jika keasaman atau HCl 6 N jika kebasaaan, dan tetap menghitung pelarutannya. Selanjutnya, tabung reaksi disiapkan kemudian dilabel untuk blanko, standar, dan sampel yang masing-masing dibuat duplo. Masing-masing tabung diisi reagen sehingga akan berwarna kuning, setelah itu pada setiap tabung ditambahkan 1 ml *chloramine-T* dan dikocok dengan menggunakan vorteks. Larutan dibiarkan selama 20 menit pada suhu kamar. Setiap tabung ditambahkan 1 ml PCA, kemudian dikocok dan dibiarkan selama 5 menit. Setiap tabung ditambahkan 1 ml *p-dimetilaminobenzaldehyde* dan dikocok kemudian diletakkan pada penangas air  $60^\circ\text{C}$  selama 20 menit. Larutan didinginkan pada kran air mengalir (tabung direndam dalam wadah berisi air dingin) selama 5 menit. Absorban larutan dibaca dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 557 nm, yang dilakukan dalam waktu 1 jam.

### Prosedur Penentuan Kadar DNA

Ekstraksi DNA menggunakan kit komersial, yaitu DNA Mini Kit Tissue, dan prosedurnya mengikuti instruksi perusahaan Geneaid (PT Genetika Science Indonesia). Absorban larutan dibaca dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 280 nm.

### Prosedur Penentuan Kadar RNA

Penentuan kadar RNA dilakukan sesuai dengan yang dilakukan oleh Manalu dan Sumaryadi (1998). Pengukuran kadar RNA kulit dilakukan setelah kulit yang sudah dikeringkan dan dihaluskan diekstraksi dengan cara menimbang seberat 25 mg dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Sebanyak 3 ml KOH 1 N ditambahkan pada setiap tabung reaksi dan diletakkan pada penangas air  $37^\circ\text{C}$  selama 5 jam. Kemudian ditempatkan dalam wadah berisi es dan ditambahkan 300  $\mu\text{l}$  HCl 6 N. Pada wadah yang sama, ke dalam tabung reaksi ditambahkan *trichloroacetic acid* (TCA) 5% sehingga terbentuk

larutan putih keruh dan disentrifus dengan kecepatan 1800 rpm selama 10 menit. Supernatan dituangkan dan disimpan dalam tabung 15 ml. Endapan yang diperoleh diekstraksi ulang dengan 5 ml TCA 5% kemudian disentrifus dengan kecepatan 1800 rpm selama 15 menit. Hasil supernatan diekstraksi ulang kemudian diencerkan sampai volume 15 ml dengan TCA 5%. Ekstraksi dan reaksi pewarnaan harus dilakukan pada hari yang sama. Kemudian tabung reaksi dilabel dan disiapkan untuk blanko, standar, dan sampel masing-masing dibuat duplo. Masing-masing tabung diisi dengan reagen sehingga akan berwarna kuning. Semua tabung ditutup dengan aluminium foil dan diletakkan pada penangas air mendidih selama 30 menit dan diusahakan pemanasan merata untuk setiap tabung sehingga larutan akan berwarna hijau. Absorban larutan dibaca dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 670 nm.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kulit menjadi semakin tipis dan berubah struktur dan fungsinya sejalan dengan usia. Rataan kadar kolagen kulit pada berbagai tingkatan umur tikus disajikan pada Tabel 1. Umur tikus berpengaruh nyata ( $P < 0,05$ ) terhadap kadar kolagen kulit, kadar DNA kulit, kadar RNA kulit, dan kadar hormon progesteron serum. Rataan kadar kolagen kulit pada tikus menurun seiring dengan bertambahnya umur. Dengan bertambahnya umur, jumlah sel yang terdapat dalam jaringan kulit menjadi berkurang yang digambarkan oleh kadar DNA. Aktivitas sintesis sel kulit, yang digambarkan oleh kadar RNA sel kulit, menurun dengan bertambahnya usia. Demikian juga dengan kadar hormon progesteron, semakin tua tikus, maka kadar hormon progesteron juga semakin menurun.

Semakin bertambah usia tikus maka semakin menurun kadar kolagen kulit. Kadar kolagen kulit tikus umur 18 bulan menurun sebesar 14,86%, tikus umur 24 bulan menurun sebesar 35,58%, tikus umur 30 bulan menurun sebesar 41,82%, tikus umur 36 bulan menurun sebesar 51,06% dibandingkan dengan tikus umur 12 bulan. Penurunan persentase kadar kolagen kulit secara drastis mulai terjadi pada tikus umur 24 bulan. Penurunan kadar RNA kulit mengindikasikan aktivitas sintesis sel kulit menurun. Semakin bertambah usia semakin rendah aktivitas sintesis sel kulit. Hal ini dapat dilihat dari penurunan kadar RNA kulit pada tikus umur 12 bulan (42,94 mg/g sampel), 18 bulan

(23,32 mg/g sampel), 24 bulan (21,16 mg/g sampel), 30 bulan (13,32 mg/g sampel), dan 36 bulan (10,19 mg/g sampel). Penurunan kadar kolagen kulit seiring dengan penurunan kadar RNA kulit tikus normal pada berbagai tingkatan umur. Penurunan ini mulai terjadi secara drastis pada tikus umur 24 bulan.

Analisis korelasi dan regresi antara kadar kolagen dan kadar RNA kulit tikus diperoleh korelasi positif ( $P = 0,01$ ) dengan  $r = 0,94054$  dengan persamaan garis lurus  $Y = -19,056 + 1,624 X$ . Uji korelasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar kolagen dengan kadar RNA kulit tikus, yang berarti semakin rendah kadar kolagen maka semakin menurun kadar RNA kulit tikus normal pada berbagai tingkatan umur.

Analisis korelasi dan regresi antara kadar kolagen dan kadar progesteron kulit tikus diperoleh korelasi positif ( $P = 0,04$ ) dengan  $r = 0,8827$  dengan persamaan garis lurus  $Y = -17,56 + 2,17 X$ . Uji korelasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar kolagen dengan kadar progesteron kulit tikus, yang berarti semakin rendah kadar kolagen maka semakin menurun kadar progesteron kulit tikus normal pada berbagai umur.

Analisis korelasi dan regresi antara kadar progesteron dan kadar DNA kulit tikus diperoleh korelasi positif ( $P = 0,01$ ) dengan  $r = 0,953$  dengan persamaan garis lurus  $Y = 2,014 + 0,005 X$ . Berdasarkan uji korelasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar progesteron dan kadar DNA kulit tikus normal pada berbagai tingkatan umur. Analisis korelasi dan regresi antara kadar progesteron dan kadar RNA kulit tikus diperoleh korelasi negatif ( $P = 0,06$ ) dengan  $r = 0,85569$  dengan persamaan garis lurus  $Y = -0,520 + 0,598 X$ . Uji korelasi menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar progesteron dan kadar RNA kulit tikus normal pada berbagai tingkatan umur.

Kadar kolagen kulit menurun seiring dengan bertambahnya usia. Berkurangnya kadar kolagen menyebabkan penurunan elastisitas atau kekencangan kulit. Selama proses menua, terdapat penurunan jumlah fibroblas yang mensintesis kolagen dan pembuluh darah yang mensuplai kulit. Penurunan sintesis fibroblas ini menimbulkan keriput. Kolagen disintesis oleh fibroblas dari molekul prokolagen oleh aksi endoprotease. Benang benang kolagen mengalami beberapa modifikasi pascatranslasi untuk meningkatkan stabilitasnya dan kekuatan. Atropi kolagen adalah faktor besar pada penuaan kulit. Mays *et al.* (1995) menyatakan tikus tua mengalami penurunan produksi kolagen dan penurunan sintesis protein pada sel fibroblas kulit secara *in vitro*.

**Tabel 1.** Rerata kadar kolagen, DNA, dan RNA kulit serta kadar progesteron (rerata $\pm$ SD) pada berbagai tingkatan umur tikus normal

Kelompok	Kadar kolagen kulit (mg/g sampel)	Kadar DNA kulit (mg/g sampel)	Kadar RNA kulit (mg/g sampel)	Kadar progesteron (ng/ml)
K1	35,58 $\pm$ 2,41 <sup>a</sup>	2,36 $\pm$ 0,14 <sup>a</sup>	42,94 $\pm$ 5,60 <sup>a</sup>	56,46 $\pm$ 3,89 <sup>a</sup>
K2	30,29 $\pm$ 2,30 <sup>b</sup>	2,28 $\pm$ 0,06 <sup>ab</sup>	23,32 $\pm$ 1,14 <sup>b</sup>	50,15 $\pm$ 1,97 <sup>b</sup>
K3	22,92 $\pm$ 2,94 <sup>c</sup>	2,22 $\pm$ 0,09 <sup>ab</sup>	21,16 $\pm$ 5,70 <sup>b</sup>	46,82 $\pm$ 1,61 <sup>b</sup>
K4	20,70 $\pm$ 0,96 <sup>cd</sup>	2,13 $\pm$ 0,11 <sup>b</sup>	13,32 $\pm$ 2,83 <sup>c</sup>	18,80 $\pm$ 2,78 <sup>c</sup>
K5	17,41 $\pm$ 2,73 <sup>d</sup>	2,11 $\pm$ 0,10 <sup>b</sup>	10,19 $\pm$ 2,61 <sup>c</sup>	17,74 $\pm$ 1,43 <sup>c</sup>

<sup>a, ab, b, c, cd</sup>Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan nyata ( $p < 0,05$ ) (K1 = tikus umur 12 bulan, K2 = tikus umur 18 bulan, K3 = tikus umur 24 bulan, K4 = tikus umur 30 bulan, K5 = tikus umur 36 bulan)

**Tabel 2.** Rerata kadar kolagen DNA, dan RNA kulit serta kadar progesteron (rerata $\pm$ SD) pada tikus ovariektomi

Kelompok	Kadar kolagen kulit (mg/g sampel)	Kadar DNA kulit (mg/g sampel)	Kadar RNA kulit (mg/g sampel)	Kadar progesteron (ng/ml)
K6	27,18 $\pm$ 0,71 <sup>a</sup>	2,24 $\pm$ 0,14 <sup>a</sup>	30,77 $\pm$ 1,29 <sup>a</sup>	56,93 $\pm$ 3,89 <sup>a</sup>
K7	20,51 $\pm$ 0,76 <sup>b</sup>	2,13 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup>	13,53 $\pm$ 1,57 <sup>c</sup>	16,33 $\pm$ 5,97 <sup>c</sup>
K8	20,04 $\pm$ 6,37 <sup>b</sup>	2,23 $\pm$ 0,08 <sup>a</sup>	21,63 $\pm$ 3,14 <sup>b</sup>	39,47 $\pm$ 8,61 <sup>b</sup>
K9	20,85 $\pm$ 1,41 <sup>b</sup>	2,20 $\pm$ 0,07 <sup>a</sup>	12,19 $\pm$ 3,45 <sup>c</sup>	29,28 $\pm$ 0,70 <sup>b</sup>

K6 = tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 1 bulan, K7 = tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 3 bulan, K8 = tikus umur 18 bulan pascaovariektomi 1 bulan, K9 = tikus umur 24 bulan pascaovariektomi 1 bulan.

Menurut Zague *et al.* (2011) bahwa pemberian kolagen hidrolisa dapat meningkatkan kadar kolagen tipe I dan IV, serta peningkatan ekspresi kolagen kulit pada tikus. Bertambahnya massa matriks ekstraseluler/kolagen dirangsang oleh proses anabolik jaringan kulit. Penelitian Schulze *et al.* (2012) menunjukkan hasil bahwa fibroblas yang berasal dari manusia umur 80 tahun memperlihatkan peningkatan kekakuan (*stiffening*) sebesar 60% bila dibandingkan dengan manusia umur 28 tahun. Penurunan jumlah fibroblas menimbulkan keriput/kaku yang secara langsung mengakibatkan perubahan pada elastisitas matriks kolagen. Perubahan mekanisme ini mempengaruhi fungsi sel termasuk sitoskeleton, seperti kontraktilitas, motilitas, dan proliferasi, yang mana penting untuk reorganisasi matriks ekstraseluler.

Rataan kadar kolagen, DNA, dan RNA kulit pada tikus ovariektomi disajikan pada Tabel 2. Hasil uji ANAVA menunjukkan bahwa umur dan tindakan ovariektomi pada tikus berpengaruh nyata ( $P < 0,05$ ) pada kadar kolagen kulit, DNA, dan RNA (Tabel 2).

Kadar kolagen tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 3 bulan (20,51 mg/g sampel) sama dengan tikus normal umur 30 bulan (20,70 mg/g sampel) dan tikus normal umur 36 bulan (17,41 mg/g sampel). Kadar DNA tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 3 bulan (2,13 mg/g sampel) sama dengan tikus normal umur 30 bulan (2,13 mg/g sampel) dan tikus normal umur 36 bulan (2,11 mg/g sampel). Kadar RNA tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 3 bulan (13,53 mg/g sampel) sama dengan tikus normal umur 30 bulan (13,32 mg/g sampel) dan tikus normal umur 36 bulan (10,19 mg/g sampel). Kadar progesteron tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 3 bulan (16,33 mg/g sampel) sama dengan tikus normal umur 30 bulan (18,80 mg/g sampel) dan tikus normal umur 36 bulan (17,74 mg/g sampel).

Tindakan ovariektomi menyebabkan penurunan kadar hormon estrogen (Safrida, 2008), yang diikuti dengan penurunan kadar hormon progesteron (Tabel 2). Hormon progesteron mempengaruhi kadar kolagen kulit. Berkurangnya kadar estrogen dan progesteron memiliki dampak negatif pada kulit. Kulit para wanita yang berada dalam masa menopause menjadi lebih tipis, mengendur, dan kehilangan elastisitasnya, produksi kolagen menurun, fungsi kelenjar minyak menurun, dan kulit juga menjadi kering.

Untuk mengevaluasi adanya suatu pertumbuhan atau perkembangan dari suatu jaringan dapat dihitung dari kandungan DNANYa dengan asumsi bahwa

kandungan DNA per sel adalah konstan atau tetap. Penurunan kadar DNA menggambarkan mitosis sel kulit menurun, yang berarti proliferasi sel-sel fibroblas penghasil kolagen juga menurun. Kadar DNA kulit tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 3 bulan sama dengan tikus normal umur 30 bulan dan tikus umur 36 bulan. Menurut Rastogi (2007), salah satu penuaan pada tingkat molekuler dapat dilihat dari perubahan kuantitatif asam nukleat. Jumlah DNA per sel pada setiap spesies adalah konstan. Kehilangan DNA atau RNA per organ menggambarkan pada penurunan efisiensi fungsional.

## KESIMPULAN

Komponen matriks ekstraseluler dan matriks seluler menurun seiring dengan bertambahnya usia. Umur tikus normal yang cocok digunakan sebagai hewan model penuaan adalah tikus umur 24-36 bulan. Tikus ovariektomi yang cocok digunakan sebagai hewan model penuaan adalah tikus umur 12 bulan pascaovariektomi 3 bulan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bengtsson, B.A., J. Gudmundur, M.S. Stephen, S. Helen, and H.S. Peter. 2000. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 85:933-942.
- Kanungo, M.S. 1997. Gene and Aging. **Cambridge University Press.** USA.
- Manalu, W. and M.Y. Sumaryadi. 1998. Maternal serum progesterone concentration during gestation and mammary gland growth and development at parturition in javanese thin-tail ewes with carrying a single or multiple fetuses. **Small. Rum. Res.** 27:131-136.
- Mattjik, A.A. dan I.M. Sumertajaya. 2006. Perancangan Percobaan Dengan Aplikasi SAS dan MINITAB. Ed ke-3. **Bogor:** IPB Press
- Mays, P.K., R.J. McNulty, J.S. Campa, and G.J. Laurent. 1995. Age-related alterations in collagen and total protein metabolism determined in cultured rat dermal fibroblasts: age-related trends parallel those observed in rat skin in vivo. **J. Biochem. Cell Biol.** 27(9):937-945.
- Safrida. 2008. Perubahan Kadar Hormon Estrogen Pada Tikus Yang Diberi Tepung Kedelai dan Tepung Tempe. **Tesis.** Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Schulze, C., F. Wetzel, T. Kueper, A. Malsen, G. Muhr, S. Jaspers, T. Blatt, K.P. Wittern, H. Wenck, and J.A. Käs. 2012. Stiffening of human skin fibroblasts with age. **Biophys J.** 39(1):9-20.
- Rastogi, S.C. 2007. **Essential of Animal Physiology.** 4<sup>th</sup> ed. New Age International (P) Ltd., Publishers. Published by New Age International (P) Ltd., Publishers.
- Zague, V., d.F. Vanessa, R. Marina da Costa, A.D.C Geórgia, R.G. Jaeger, and Gláucia M. Machado-Santelli. 2011. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. **J. Med. Food.** 14(6):618-624.