

**Studi Efek *Anti-Aging* Resveratrol pada *Caenorhabditis elegans*
yang Diinduksi Penuaan dengan Ultraviolet B dan Iskemia-Reperfusi**

Study on the Anti-Aging Activity of Resveratrol on Ultraviolet B- and Ischemia-Reperfusion-induced Aging in *Caenorhabditis elegans*

Ferbian Milas Siswanto

Departemen Kimia dan Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

*Email Korespondensi: ferbian.siswanto@atmajaya.ac.id

Abstrak

Resveratrol (RSV) adalah polifenol dengan aktivitas antioksidan yang tinggi dan banyak ditemukan pada buah-buahan. Telah banyak bukti ilmiah mengenai efek *anti-aging* dari RSV. Penuaan dapat diinduksi oleh sinar UV-B dan iskemia-reperfusi (I/R) karena produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan menyebabkan stres oksidatif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji efek *anti-aging* RSV pada nematoda *Caenorhabditis elegans* yang diinduksi sinar UV-B dan I/R. Hasil menunjukkan bahwa paparan sinar UV-B dan perlakuan I/R dapat menurunkan *healthspan* (laju pompa faring) dan memperpendek *lifespan* dari nematoda *C. elegans* strain *wild-type*. Pemberian RSV dapat meningkatkan rerata *healthspan* dan median *lifespan* pada nematoda yang diinduksi UV dan I/R. Efek ini tidak teramati pada strain *skn-1* (*loss-of-function mutant*), yang mengindikasikan pentingnya SKN-1 dalam mekanisme kerja RSV. Pemeriksaan ekspresi gen *gcs-1*, target gen utama dari SKN-1, mengindikasikan bahwa RSV dapat mengaktifkan jalur SKN-1. Dapat disimpulkan bahwa resveratrol dapat mencegah penuaan akibat faktor ekstrinsik melalui SKN-1.

Kata Kunci: *anti-aging*, iskemia-reperfusi, resveratrol, stress oksidatif, ultraviolet B

Abstract

Resveratrol (RSV) is a polyphenol with potent antioxidant activity and is abundant in fruits. There has been a lot of scientific evidence regarding the anti-aging effect of RSV. Aging can be induced by UV-B and ischemia-reperfusion (I/R) due to the production of reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress. This study aimed to test the anti-aging activity of RSV on UV-B- and I/R-induced *Caenorhabditis elegans*. The results showed that UV-B and I/R reduced the healthspan (pharyngeal pumping rate) and shorten the lifespan of wild-type worms. RSV ameliorated the aging phenotypes induced by UV-B and I/R. Anti-aging activities of RSV were not observed in *skn-1* loss-of-function strain, indicating the

critical involvement of SKN-1 in the mechanism of action of RSV. The expression of the putative SKN-1 target gene, *gcs-1*, indicated that RSV activated the SKN-1 pathway. It can be concluded that resveratrol can prevent aging due to extrinsic factors through SKN-1.

Keywords: anti-aging, ischemia-reperfusion, resveratrol, oxidative stress, ultraviolet B

Diterima: 15 Januari 2024

Disetujui: 30 Agustus 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i4.2265>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Siswanto, F. M., 2024. Studi Efek *Anti-Aging* Resveratrol pada *Caenorhabditis elegans* yang Diinduksi Penuaan dengan Ultraviolet B dan Iskemia-Reperfusi. *J. Sains Kes.*, 6(4). 628-636.
DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i4.2265>

1 Pendahuluan

Populasi lansia di Indonesia diperkirakan akan meningkat sebesar 8% pada tahun 2040 [1], dengan proyeksi peningkatan usia harapan hidup meningkat dari 73,37 menjadi 76,56 pada tahun 2050 mendatang [2]. Namun, data menunjukkan bahwa meskipun terdapat peningkatan umur harapan hidup (*lifespan*), jumlah tahun sehat (*healthspan*) belum menunjukkan tingkat perbaikan yang sama, dimana pasien memiliki kesehatan yang buruk dalam jangka waktu yang lama dan seringkali mengalami berbagai kondisi degeneratif [3]. Sehingga Indonesia mempunyai tanggung jawab yang lebih besar untuk menjamin populasi lansia yang sehat di masa depan.

Salah satu penyebab penuaan yang paling memiliki peran dominan radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan, reaktifitas tinggi, dan menyebabkan kerusakan makromolekul seperti DNA, lemak, dan protein [4], sehingga menyebabkan gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel [5]. Kondisi peningkatan radikal bebas dalam tubuh disebut sebagai stres oksidatif. Stres oksidatif dapat disebabkan oleh

berbagai macam kondisi, seperti radiasi sinar ultraviolet (UV) dan iskemia-reperfusi (I/R). Sinar UV-A dan UV-B pada sinar matahari dapat meningkatkan berbagai radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil dan kemudian menyebabkan reaksi fotooksidasi [6]. I/R merupakan kondisi yang terjadi pada berbagai penyakit termasuk gagal jantung [7]. Sumber radikal bebas pasca I/R paling banyak disebabkan oleh aktifitas enzim seperti xantin oksidase, NADPH oksidase, dan *nitric oxide synthase* pada mitokondria [8]. Untuk mencegah terjadinya stres oksidatif, diperlukan antioksidan yang dapat bersumber dari dalam tubuh sebagai respon alami dan juga suplementasi dari luar tubuh.

Resveratrol (RSV) adalah senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada anggur. Banyak penelitian menunjukkan bahwa resveratrol memiliki efek antioksidan, vasoprotektif, kardioprotektif, anti-inflamasi, anti-kanker, anti-obesitas, dan anti-penuaan [9,10]. Beberapa studi menunjukkan bahwa RSV memiliki aktifitas sebagai antioksidan primer (memberi atau menerima elektron secara langsung) dan sekunder (mengaktifkan sistem

antioksidan seluler) [11,12]. RSV meningkatkan sistem antioksidan seluler melalui aktivasi faktor transkripsi Nrf2 yang merupakan regulator dari gen-gen antioksidan [11]. Mekanisme kerja RSV adalah dengan mengaktifkan autofagi untuk mendegradasi Keap1, protein yang menghambat kerja Nrf2 [13]. Bukti ilmiah dari aktifitas antioksidan RSV sudah sangat kuat, namun efek *anti-aging* masih kontroversial. Beberapa penelitian melaporkan RSV tidak meningkatkan *lifespan* organisme coba yang sehat, namun RSV dapat meningkatkan *lifespan* hewan coba dengan gangguan metabolisme atau faktor lingkungan [14,15].

Pada penelitian ini, digunakan hewan coba yaitu nematoda mikroskopis *Caenorhabditis elegans* yang merupakan model yang sangat populer untuk mempelajari penuaan. Penelitian *C. elegans* difokuskan untuk mempelajari genetika penuaan dan studi faktor yang mengatur *lifespan*. Nematoda ini sangat cocok sebagai objek studi penuaan karena cacing ini memiliki *lifespan* yang hanya mencapai rata-rata 3 minggu, sehingga peneliti dapat menentukan efek perlakuan terhadap proses penuaan dan *lifespan* secara langsung [16]. RSV telah dibuktikan dapat meningkatkan *lifespan* dari *C. elegans* melalui jalur Sirtuin [17] dan ERK [18]. Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang mengaitkan aktifitas *anti-aging* RSV dengan aktivitas dan respon antioksidan sel. Pada *C. elegans*, fungsi Nrf2 ortolog dengan SKN-1 [19]. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan efek *anti-aging* RSV pada *C. elegans* yang diinduksi dengan UV-B dan I/R, serta memahami peran SKN-1/Nrf2.

2 Metode Penelitian

2.1 Strain, metode kultur dan perlakuan

Strain *C. elegans* berikut digunakan dalam penelitian ini dan berasal dari *Caenorhabditis Genetic Center* (CGC), Minneapolis, MN: 1. Strain referens *wild-type* N2 Bristol, 2. VC1772 [skn-1(ok2315)], dan 3. LD1 [skn-1b/c::gfp]. Seluruh nematoda dikultur pada suhu 20°C pada *nematode growth medium* (NGM) yang diberi *E. coli* strain OP50 menggunakan teknik standar [20,21]. Untuk perlakuan RSV (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), larutan RSV dalam pelarut DMSO ditambahkan ke NGM dengan

konsentrasi akhir 50, 100, atau 200 µM. Pada kelompok nematoda yang diradiasi UV-B, paparan sinar UV-B diberikan pada hari ke 0 pasca sinkronisasi dengan dosis 100 J/M² menggunakan UV cross-linker (JRA03-II, Jieruian, WuXi, China). Iskemia-reperfusi pada *C. elegans* diinduksi dengan protokol yang dimodifikasi dari Queliconi *et al.* [22], yaitu dengan kultur nematoda pada NGM tanpa *E. coli* OP50 (*starvation*) pada kondisi anoxia (O₂ ≈ 0%) selama 24 jam pada hari ke 0 pasca sinkronisasi dilanjutkan dengan kultur pada keadaan standard.

2.2 Pemeriksaan *lifespan*, *healthspan*, dan ekspresi gen *gcs-1*

Perhitungan *lifespan* dilakukan pada hermafrodit pasca sinkronisasi dengan metode sodium hipoklorit [23], larva L4 akhir dipindahkan dan ditetapkan sebagai hari percobaan 0. Nematoda dipindahkan ke medium kultur baru dan diberi skor setiap dua hari untuk pengamatan *lifespan*. Nematoda yang tidak bereaksi terhadap rangsangan sentuhan dianggap mati, sedangkan nematoda yang hilang akan disensor [24]. Untuk pemeriksaan *healthspan* menggunakan indikator laju pompa faring, nematoda pada hari ke-7 dan ke-12 diamati secara individual dengan mikroskop stereo TCS SP8 (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) dan direkam secara digital (VLC, ver. 2.1.3) pada NGM. Laju pompa faring dihitung secara manual dengan memutar video berdurasi 30 detik. Pemeriksaan ekspresi gen *gcs-1* dilakukan dengan RT-qPCR. Total RNA diisolasi menggunakan Isogen (Nippon Gene, Toyama, Japan) dan dikonversi menjadi cDNA menggunakan ReverTra Ace® qPCR RT Kit (Toyobo Co., Ltd.). qPCR menggunakan kit GeneAce SYBR® qPCR Mix α (Nippon Gene) dan primer 5'- TCTCTTGGAGTACCTGGATT -3' (*forward*) dan 5'- CAACCATCTGGCTTCATCGA -3' (*reverse*) dengan Thermal Cycler Dice Real Time System (Takara Bio Inc., Shiga, Japan). Hasilnya dinyatakan sebagai rasio relatif terhadap kontrol setelah normalisasi terhadap *act-1* dengan metode $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

2.3 Analisis data

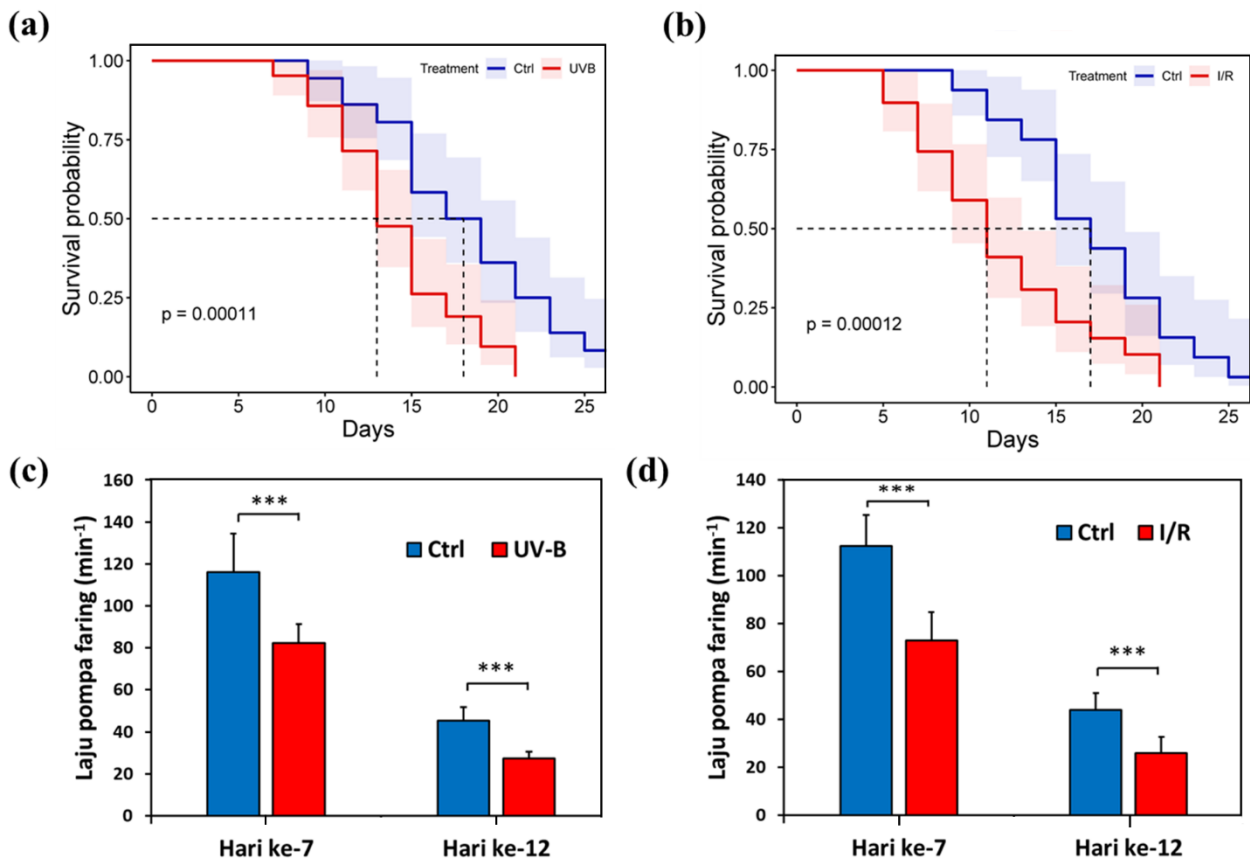
Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan *one sample t-test* (data *healthspan* dan ekspresi *gcs-1*) dan Kaplan-

Meier dilanjutkan dengan Log-rank (Mantel-Cox). Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

3 Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini, dilakukan uji konfirmasi untuk membuktikan bahwa protokol UV-B dan I/R yang akan digunakan memang menurunkan *lifespan* dan *healthspan* dari nematoda strain *wild-type*. Hasilnya menunjukkan bahwa paparan radiasi UV-B dosis 100 J/M^2 pada larva L4 secara signifikan memperpendek median *lifespan* dari 18 hari menjadi 13 hari (Gambar 1a). Perlakuan I/R dengan metode yang dimodifikasi Queliconi *et*

al. [22] pada larva L4 juga secara signifikan memperpendek median *lifespan* dari 17 hari menjadi 11 hari (Gambar 1b). Karena penelitian menunjukkan bahwa *lifespan* tidak selalu berbanding lurus dengan *healthspan* [25], maka pada penelitian ini juga diukur efek perlakuan terhadap *healthspan*. Pemeriksaan *healthspan* dengan indikator laju pompa faring per menit menunjukkan bahwa radiasi UV-B (Gambar 1c) dan perlakuan I/R (Gambar 1d) dapat menurunkan laju pompa faring per menit, baik pada hari ke-7 maupun hari ke-14. Hasil ini menunjukkan bahwa protokol perlakuan UV-B dan I/R yang diberikan sudah dapat menginduksi penuaan.



Gambar 1 Efek UV-B dan I/R terhadap fenotipe penuaan pada *C. elegans*. Nematoda model *C. elegans* strain *wild-type* N2 Bristol yang telah disinkronisasi kemudian diberi perlakuan UV-B (a) dan I/R (b) pada hari ke-0 lalu *lifespan* diamati setiap 2 hari. Efek perlakuan UV-B (c) dan I/R (d) terhadap laju pompa faring pada strain N2 diamati pada hari ke-7 dan ke-12. *** $p < 0,001$

Hasil penelitian ini didukung oleh banyak penelitian terdahulu. Seluruh spektrum ultraviolet (UV-A, UV-B dan UV-C) telah dibuktikan dapat secara signifikan menurunkan *lifespan* dari *C. elegans* [26–28]. *C. elegans* dapat

mendeteksi UV melalui fotoreseptor LITE-1 dan protein TAX-2 [29]. Radiasi UV menginduksi penuaan dan pemendekan *lifespan* melalui mekanisme stres oksidatif. UV mempengaruhi komponen seluler secara langsung atau melalui

mekanisme fotosensitisasi [30]. Sinar UV dapat menginduksi ROS dengan mempengaruhi aktifitas enzim xantin oksidase, NADPH oksidase, dan *nitric oxide synthase* pada mitokondria [8]. UV juga dapat menyebabkan penurunan ekspresi protein kinase C (PKC) yang menyebabkan peningkatan produksi ROS. Radiasi UV dapat memodifikasi DNA dan kromofor lainnya sehingga menghasilkan peningkatan kadar ROS [31]. Selain itu, penelitian juga telah membuktikan bahwa radiasi UV, melalui produksi radikal hidrogen peroksida, dapat menurunkan laju pompa faring akibat rangsangan pada fotoreseptor LITE-1 dan GUR-3 [32].

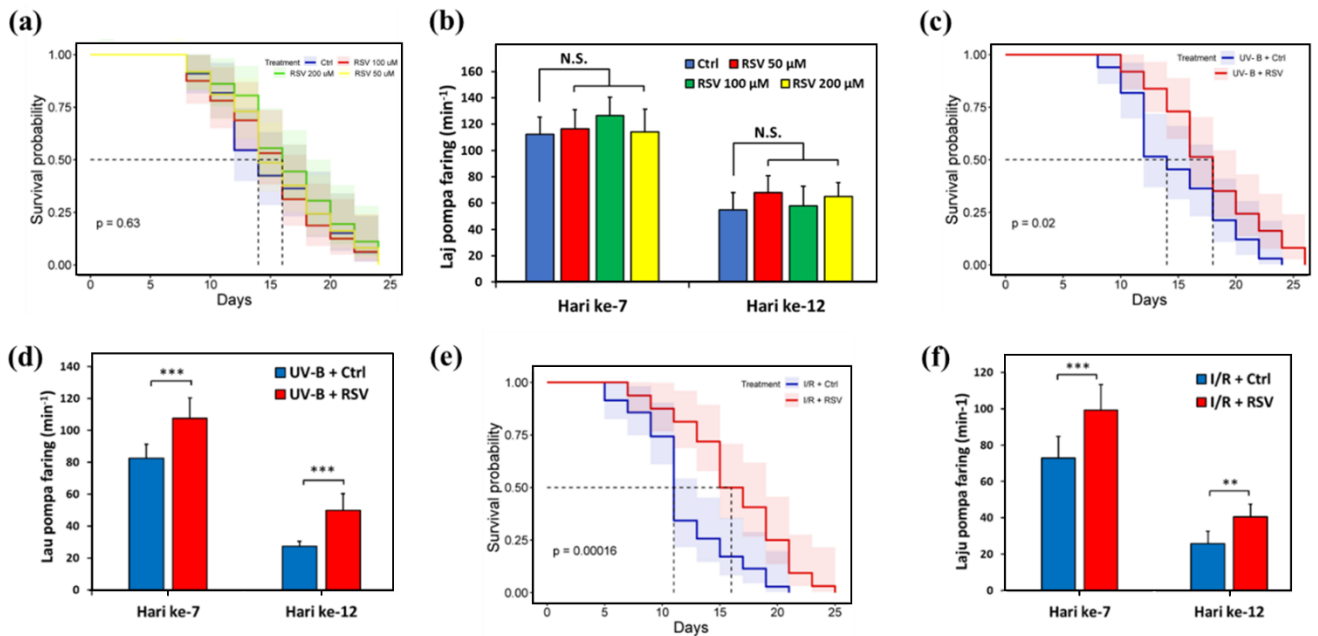
Pada penelitian ini, I/R diinduksi pada *C. elegans* dengan metode *anoxia-starvation/reoxygenation* yang telah dibuktikan secara eksperimental dapat merekapitulasi I/R pada manusia [22]. Metode I/R pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan *lifespan* dan laju pompa faring, mengindikasikan terjadinya penuaan dini. Respon terhadap oksigen rendah (hipoksia atau iskemia) memainkan peran utama dalam cedera akut (misalnya iskemia dan reperfusi), pembentukan dan pertumbuhan tumor, dan penuaan [33–35]. Kondisi rendah oksigen memodifikasi aktivitas sitokrom yang bertanggung jawab untuk fosforilasi oksidatif mitokondria, mengakibatkan penurunan sintesis ATP, akumulasi xantin dan hipoksantin, dan peningkatan radikal bebas, pada saat yang sama dengan penurunan aktivitas sistem antioksidan seluler yang dapat menyebabkan stres oksidatif [36,37]. Pasca reoksigenasi, lonjakan O_2 menyebabkan xantin dan hipoksantin dimetabolisme oleh xantin oksidase sehingga menghasilkan $O_2^{\bullet-}$ dan H_2O_2 yang lebih banyak, kemudian menyebabkan kerusakan oksidatif sel yang berujung pada penuaan [38].

Untuk menguji efek *anti-aging* RSV pada model stres oksidatif, pertama dilakukan uji untuk menentukan apakah RSV memiliki efek *anti-aging* pada kondisi basal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa RSV konsentrasi 50, 100, dan 200 μM tidak meningkatkan *lifespan* (Gambar 2a) dan laju pompa faring (Gambar 2b). Kemudian, RSV diberikan pada nematoda yang diinduksi penuaan dengan UV-B dan I/R. Hasilnya menunjukkan bahwa RSV memiliki efek proteksi terhadap fenotipe penuaan yang

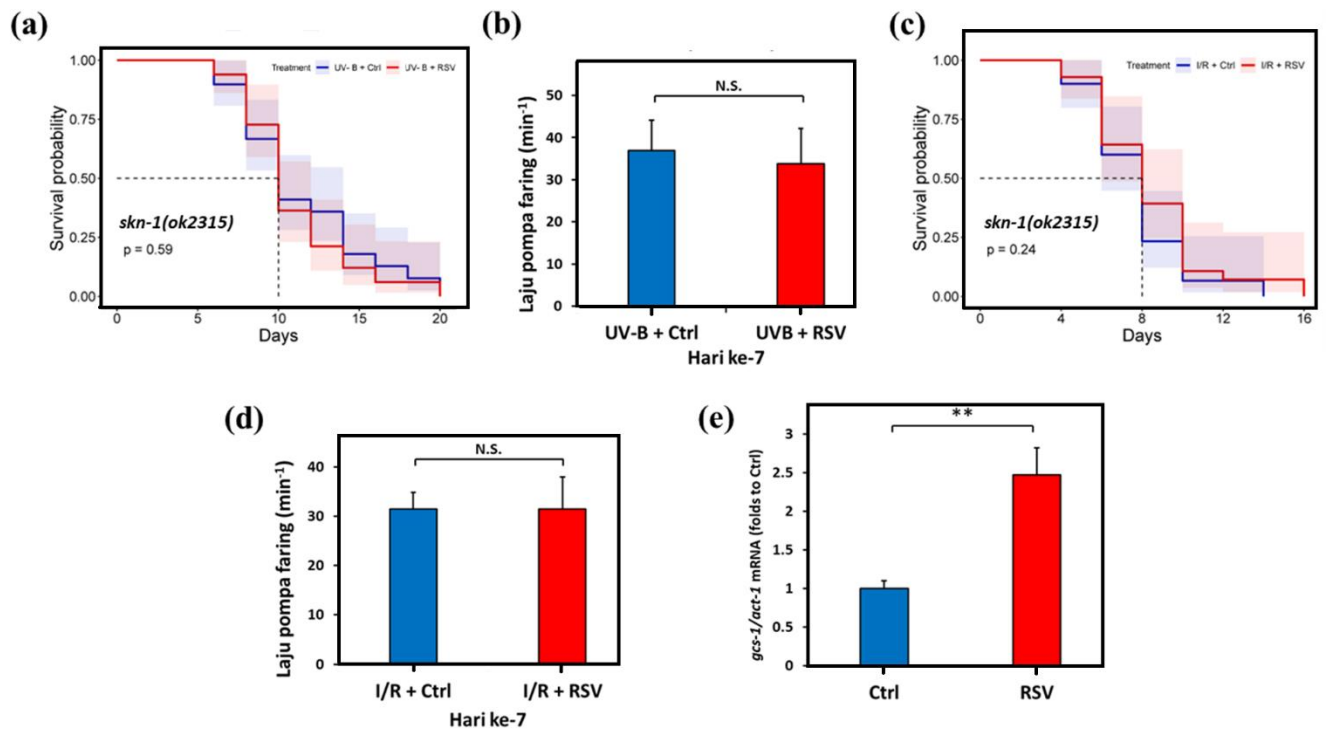
diinduksi oleh UV-B, meliputi peningkatan median *lifespan* (Gambar 2c) dan laju pompa faring (Gambar 2d). RSV juga mencegah penurunan *lifespan* (Gambar 2e) dan laju pompa faring (Gambar 2f) pada *C. elegans* yang diberi perlakuan I/R. Hasil ini menunjukkan bahwa RSV memiliki aktifitas *anti-aging* pada kondisi patologis (contoh: penuaan yang diinduksi UV-B dan I/R), namun tidak memiliki dampak yang signifikan pada kondisi penuaan fisiologis.

Meskipun RSV telah dilaporkan memperpanjang *lifespan* beberapa model organisme seperti *Saccharomyces cerevisiae* [39] dan *Drosophila melanogaster* [40], hasil penelitian ini tidak menunjukkan efek yang sama pada *C. elegans*. Hasil penelitian ini didukung oleh Chen *et al.* [14] yang juga melaporkan bahwa RSV tidak meningkatkan *lifespan* pada kondisi basal, namun melindungi *C. elegans* dari penurunan *lifespan* yang diinduksi juglon (senyawa penyebab stres oksidatif). Bass *et al.* [41] juga melaporkan hasil yang tidak konsisten, RSV menyebabkan sedikit peningkatan *lifespan* pada beberapa uji coba tetapi tidak berefek pada uji coba lainnya. Namun, peneliti lainnya menunjukkan bahwa RSV dapat meningkatkan *lifespan* dari *C. elegans* pada kondisi basal [17]. RSV memiliki aktifitas antioksidan secara langsung, berdasarkan hasil uji *in vitro* DPPH dengan rentang nilai IC50 sebesar 24.5–323.9 μM [14], sehingga efek *anti-aging* dari RSV mungkin hanya berdampak pada kondisi patologis dimana stres oksidatif menyebabkan penuaan dini [42].

Selanjutnya, peneliti tertarik untuk mempelajari lebih dalam mekanisme kerja RSV. Banyak penelitian menunjukkan suplementasi senyawa dengan aktifitas antioksidan saja tidak memiliki efek terhadap *lifespan*, atau bahkan memiliki efek negatif [43]. Sehingga perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan apakah RSV juga dapat mengaktifkan respon antioksidan seluler. RSV telah dibuktikan dapat meningkatkan *lifespan* dari *C. elegans* melalui jalur Sirtuin [17] dan ERK [18]. Hingga saat ini belum ada penelitian yang mengaitkan aktifitas *anti-aging* RSV dengan aktivitas dan respon antioksidan sel, sehingga dilakukan penelitian untuk mempelajari peran faktor transkripsi SKN-1 yang berperan penting pada respon stres oksidatif pada *C. elegans*.



Gambar 2 Efek RSV terhadap fenotipe penuaan pada *C. elegans*. Nematoda *C. elegans* strain *wild-type* N2 Bristol diberi perlakuan RSV konsentrasi pada 50, 100 dan 200 μM lalu dilakukan pemeriksaan *lifespan* (a) dan laju pompa faring hari ke-7 dan ke-12 (b). RSV konsentrasi 100 μM diberikan pada *C. elegans* strain *wild-type* N2 Bristol yang telah dipapar radiasi UV-B, kemudian dilakukan pemeriksaan *lifespan* (c) dan laju pompa faring hari ke-7 dan ke-12 (d). RSV konsentrasi 100 μM diberikan pada *C. elegans* strain *wild-type* N2 Bristol yang telah diberi perlakuan I/R, kemudian dilakukan pemeriksaan *lifespan* (e) dan laju pompa faring hari ke-7 dan ke-12 (f).



Gambar 3 Peran SKN-1 dalam mekanisme kerja RSV. RSV konsentrasi 100 μM diberikan pada *C. elegans* strain VC1772 [*skn-1(ok2315)*] yang telah dipapar radiasi UV-B, kemudian dilakukan pemeriksaan *lifespan* (a) dan laju pompa faring hari ke-7 (b). RSV konsentrasi 100 μM diberikan pada *C. elegans* strain VC1772 [*skn-1(ok2315)*] yang telah diberi perlakuan I/R, kemudian dilakukan pemeriksaan *lifespan* (c) dan laju pompa faring hari ke-7 (d). RSV konsentrasi 100 μM diberikan pada *C. elegans* strain *wild-type* N2 Bristol selama 24 jam, kemudian ekspresi gen *gcs-1* diperiksa dengan RT-qPCR (e).

Untuk membuktikan peran penting SKN-1, digunakan strain *C. elegans* dengan mutasi *loss-of-function* VC1772 [*skn-1(ok2315)*]. Pada penelitian ini, efek RSV dalam mencegah penurunan *lifespan* akibat radiasi UV-B tidak dapat diamati pada nematoda dengan mutas gen *skn-1* (Gambar 3a). Pengamatan laju pompa faring hari ke-7 juga menunjukkan hal yang serupa (Gambar 3b). Efek RSV pada penuaan yang diinduksi dengan I/R juga menunjukkan bahwa RSV tidak memperbaiki *lifespan* (Gambar 3c) dan laju pompa faring hari ke-7 (Gambar 3d). Laju pompa faring tidak dapat diamati pada hari ke-12 karena sebagian besar ($\pm 90\%$) dari nematoda sudah mati. Hasil ini menunjukkan bahwa SKN-1 memiliki peran penting sebagai mediator efek *anti-aging* dari RSV. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan ekspresi gen dari *gcs-1* yang merupakan target gen utama dari SKN-1 untuk membuktikan bahwa RSV mengaktifkan factor transkripsi ini. Hasilnya menunjukkan bahwa perlakuan RSV konsentrasi 100 μM selama 24 jam dapat meningkatkan ekspresi gen *gcs-1* sebesar 2,5 kali lipat.

Berdasarkan studi pada *C. elegans*, terdapat beberapa jalur molekuler yang terlibat dalam regulasi proses penuaan. Faktor-faktor tersebut meliputi DAF-16, SIR-2.1, FOXA, SKN-1, DAF-12, dan TOR [44]. Sebelumnya, penelitian menunjukkan bahwa RSV memerlukan SIR-2.1, namun tidak membutuhkan DAF-16 untuk efek *anti-aging* [17]. Penelitian lain membuktikan peran penting MPK-1/ERK dalam mekanisme kerja RSV [18]. Walaupun sudah banyak sekali penelitian yang membuktikan bahwa RSV mengaktifkan Nrf2 pada berbagai jenis sel manusia [11], hingga saat ini belum ada penelitian yang secara langsung membuktikan peran SKN-1 pada *C. elegans*. Penelitian ini, untuk pertama kalinya, membuktikan bahwa efek *anti-aging* RSV pada kondisi radiasi UV-B dan I/R dimediasi oleh SKN-1.

Pada penelitian ini, dibuktikan bahwa RSV dapat mengaktifkan SKN-1, yang dibuktikan dengan peningkatan ekspresi gen *gcs-1*. Mekanisme kerja RSV dalam aktivasi SKN-1 dapat dijelaskan melalui setidaknya dua mekanisme. Pertama, RSV mengaktifkan MPK-1, yang kemudian menginduksi fosforilasi SKN-1 pada residu Ser-74 and Ser-340, sehingga memicu translokasi SKN-1 menuju nukleus untuk mengaktifkan gen-gen antioksidan

[18,45]. Kedua, berdasarkan studi *in silico*, RSV dapat berikatan langsung dengan SKN-1 (afinitas ikatan -7.313kcal/mol), sehingga mengaktifkan SKN-1 dengan mekanisme yang masih belum jelas [46].

4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa RSV meningkatkan *lifespan* dan *healthspan* pada kondisi fisiologis. Selain itu, RSV melindungi *C. elegans* dari penuaan yang diinduksi oleh model stres oksidatif seperti paparan UV-B dan I/R. Penelitian ini, untuk pertama kalinya, membuktikan bahwa SKN-1 (ortolog Nrf2) berperan penting dalam mekanisme kerja RSV. Studi lebih lanjut pada organisme dengan tingkat filogenetik lebih tinggi (seperti mencit, tikus, primata) dan uji klinis pada manusia perlu dilakukan untuk mempelajari potensi *anti-aging* RSV. Selain itu, studi lanjutan di tingkat molekuler juga perlu dilakukan untuk memahami mekanisme kerja RSV, khususnya pada jalur yang tidak melibatkan Keap1.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih pada Caenorhabditis Genetic Center (CGC) yang telah menyediakan strain *C. elegans* dan juga strain *E. coli* yang digunakan pada penelitian ini.

5.2 Etik

Untuk penelitian yang melibatkan kultur, perlakuan, dan manipulasi genetik pada nematoda mikroskopis *Caenorhabditis elegans*, tidak diperlukan persetujuan etik penelitian.

5.3 Konflik Kepentingan

Dengan ini penulis menyatakan bahwa hasil penelitian yang dipublikasikan pada artikel ini tidak memiliki konflik kepentingan dengan pihak manapun

6 Daftar Pustaka

- [1] Basrowi RW, Rahayu EM, Khoe LC, et al. The Road to Healthy Ageing: What Has Indonesia Achieved So Far? *Nutrients* 2021;13:3441.
- [2] Direktorat Statistik Kependudukan dan Ketenagakerjaan. Proyeksi Penduduk Indonesia

- 2020–2050: Hasil Sensus Penduduk 2020. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2023.
- [3] Crane PA, Wilkinson G, Teare H. Healthspan versus lifespan: new medicines to close the gap. *Nat Aging* 2022;2:984–988.
- [4] Pradhany R, Suarsana I, Suartini I, et al. Bisphenol A Meningkatkan Malondialdehid dan Indeks Apoptosis Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan. *J Vet* 2022;23:80–87.
- [5] Siswanto FM, Sasanthi IY, Sukoco H, et al. Ethanolic extract of grape (*Vitis vinifera*) prevents bone defect in the overtraining-induced rat. *Indones J Biomed Sci* 2021;15:56–59.
- [6] Bogacz A, Stec M, Ramos P, et al. UV-irradiation influence on free radical formation and radical scavenging ability of caffeic acid—EPR, UV-Vis, and colorimetric examination. *J Food Process Eng* 2021;44:.
- [7] Wu M-Y, Yang G-T, Liao W-T, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem* 2018;46:1650–1667.
- [8] Xiang M, Lu Y, Xin L, et al. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:1–23.
- [9] Meng X, Zhou J, Zhao C-N, et al. Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods* 2020;9:340.
- [10] Yulyani, Aman I, Pangkahila W, et al. Pemberian resveratrol oral mencegah peningkatan F2-Isoprostan urin tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang dipapar tartrazine. *J Biomedik* 2017;9:24–29.
- [11] Farkhondeh T, Folgado SL, Pourbagher-Shahri AM, et al. The therapeutic effect of resveratrol: Focusing on the Nrf2 signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2020;127:110234.
- [12] Zinatullina KM, Khrameeva NP, Kasaikina OT, et al. Kinetic characteristics of the reaction of resveratrol with peroxy radicals and natural thiols in aqueous medium. *Russ Chem Bull* 2017;66:2145–2151.
- [13] Zhao Y, Song W, Wang Z, et al. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation. *Redox Biol* 2018;14:609–617.
- [14] Chen W, Rezaizadehnajafi L, Wink M. Influence of resveratrol on oxidative stress resistance and life span in *Caenorhabditis elegans*. *J Pharm Pharmacol* 2013;65:682–688.
- [15] Bhullar KS, Hubbard BP. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2015;1852:1209–1218.
- [16] Zhang S, Li F, Zhou T, et al. *Caenorhabditis elegans* as a Useful Model for Studying Aging Mutations. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:.
- [17] Lee J, Kwon G, Park J, et al. Brief Communication: SIR-2.1-dependent lifespan extension of *Caenorhabditis elegans* by oxyresveratrol and resveratrol. *Exp Biol Med* 2016;241:1757–1763.
- [18] Yoon DS, Cha DS, Choi Y, et al. MPK-1/ERK is required for the full activity of resveratrol in extended lifespan and reproduction. *Aging Cell* 2019;18:.
- [19] Blackwell TK, Steinbaugh MJ, Hourihan JM, et al. SKN-1/Nrf, stress responses, and aging in *Caenorhabditis elegans*. *Free Radic Biol Med* 2015;88:290–301.
- [20] Stiernagle T. Maintenance of *C. elegans*. *WormBook* 2006;
- [21] Widhiantara IG, Permatasari P, Rosiana IW, et al. Role of HIF-1, Siah-1 and SKN-1 in Inducing Adiposity for *Caenorhabditis elegans* under Hypoxic Conditions. *Indones Biomed J* 2020;12:51–6.
- [22] Queliconi BB, Kowaltowski AJ, Nehrke K. An anoxia-starvation model for ischemia/reperfusion in *C. elegans*. *J Vis Exp* 2014;
- [23] Hibshman JD, Webster AK, Baugh LR. Liquid-culture protocols for synchronous starvation, growth, dauer formation, and dietary restriction of *Caenorhabditis elegans*. *STAR Protoc* 2021;2:100276.
- [24] Siswanto FM, Sakuma R, Oguro A, et al. Chlorogenic Acid Activates Nrf2/SKN-1 and Prolongs the Lifespan of *Caenorhabditis elegans* via the Akt-FOXO3/DAF16a-DDB1 Pathway and Activation of DAF16f. *Journals Gerontol Ser A* 2022;77:1503–1516.
- [25] Bansal A, Zhu LJ, Yen K, et al. Uncoupling lifespan and healthspan in *Caenorhabditis elegans* longevity mutants. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:.
- [26] Prasanth MI, Santoshram GS, Bhaskar JP, et al. Ultraviolet-A triggers photoaging in model nematode *Caenorhabditis elegans* in a DAF-16 dependent pathway. *Age (Omaha)* 2016;38:27.
- [27] Li S, Liu D, Liu Y, et al. Quercetin and Its Mixture Increase the Stress Resistance of *Caenorhabditis elegans* to UV-B. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1572.
- [28] Hershberger KA, Rooney JP, Turner EA, et al. Early-life mitochondrial DNA damage results in lifelong deficits in energy production mediated by redox signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Redox Biol* 2021;43:102000.

- [29] De Magalhaes Filho CD, Henriquez B, Seah NE, et al. Visible light reduces *C. elegans* longevity. *Nat Commun* 2018;9:927.
- [30] de Jager TL, Cockrell AE, Du Plessis SS. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species. In: 2017. p. 15–23.
- [31] Brem R, Guven M, Karran P. Oxidatively-generated damage to DNA and proteins mediated by photosensitized UVA. *Free Radic Biol Med* 2017;107:101–109.
- [32] Bhatla N, Horvitz HR. Light and Hydrogen Peroxide Inhibit *C. elegans* Feeding through Gustatory Receptor Orthologs and Pharyngeal Neurons. *Neuron* 2015;85:804–818.
- [33] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2023;33:357–366.
- [34] Nemeth D, Baldini E, Sorrenti S, et al. Cancer Metabolism and Ischemia-Reperfusion Injury: Two Sides of the Same Coin. *J Clin Med* 2022;11:5096.
- [35] Wei Y, Giunta S, Xia S. Hypoxia in Aging and Aging-Related Diseases: Mechanism and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 2022;23:8165.
- [36] Coimbra-Costa D, Alva N, Duran M, et al. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain. *Redox Biol* 2017;12:216–225.
- [37] Siswanto FM, Mitsuoka Y, Nakamura M, et al. Nrf2 and Parkin-Hsc70 regulate the expression and protein stability of p62/SQSTM1 under hypoxia. *Sci Rep* 2022;12:21265.
- [38] Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-Reperfusion Damage. *Eurasian J Med* 2013;45:126–127.
- [39] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003;425:191–196.
- [40] Abolaji AO, Adedara AO, Adie MA, et al. Resveratrol prolongs lifespan and improves 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced oxidative damage and behavioural deficits in *Drosophila melanogaster*. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;503:1042–1048.
- [41] Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, et al. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev* 2007;128:546–552.
- [42] YE K, JI C-B, LU X-W, et al. Resveratrol Attenuates Radiation Damage in *Caenorhabditis elegans* by Preventing Oxidative Stress. *J Radiat Res* 2010;51:473–479.
- [43] Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and Longevity. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–17.
- [44] Antebi A. Genetics of Aging in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet* 2007;3:e129.
- [45] Okuyama T, Inoue H, Ookuma S, et al. The ERK-MAPK Pathway Regulates Longevity through SKN-1 and Insulin-like Signaling in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 2010;285:30274–30281.
- [46] Prasanth MI, Malar DS, Brimson JM, et al. DAF-16 and SKN-1 mediate Anti-aging and Neuroprotective efficacies of “thai ginseng” *Kaempferia parviflora* Rhizome extract in *Caenorhabditis elegans*. *Nutr Heal Aging* 2022;7:23–38.