

**PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUAH  
TOMAT TERHADAP KADAR *MATRIX*  
*METALLOPROTEINASE-1* DAN *INTERLEUKIN-6*  
(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Mencit yang Terpapar UVB akut)**

**Tesis**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Disusun Oleh:

**Kandhini Jusbandi**

**MBK 2321010358**

**PROGRAM STUDI MAGISTER BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2024**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUAH TOMAT TERHADAP  
KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-1* DAN *INTERLEUKIN-6*  
(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Mencit yang Terpapar UVB akut)**


Disusun oleh  
Kandhini Jusbandi  
MBK.2321010358


Telah dipertahankan didepan Tim Penguji  
22 Agustus 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

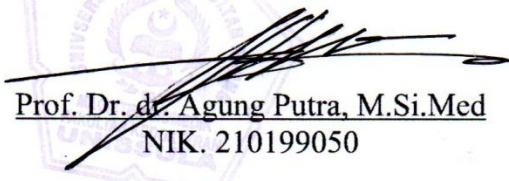
Pembimbing I,

Pembimbing II,

  
Dr. dr. Chodidjah M. Kes  
NIK. 210186023

  
Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK.  
NIK. 210199051

  
Mengetahui,  
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

  
Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med  
NIK. 210199050

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan Lembaga Pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.



## KATA PENGANTAR

Puji syukur keadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUAH TOMAT TERHADAP KADAR MATRIKS METALOPROTEINASE-1 DAN INTERLEUKIN-6 (Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Mencit yang Terpapar UVB akut)”**.

Pada penyusunan tesis ini penyusun mendapat bantuan pengarahan dan bimbingan, untuk itu pada penyusun ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya pada yang terhormat :

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H, Sp.F selaku dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di program Magister Ilmu Biomedik.
3. Prof. Dr. dr. H. Agung Putra., M.Si., Med selaku ketua Program Studi Magister Ilmu yang telah berkenan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.

4. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku pembimbing I yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
5. Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK. selaku pembimbing II yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
6. Dr. Atina Husaana, M.Si.Apt selaku penguji I yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
7. Dr. dr. Minidian Fasitasari, MSc, Sp.GK(K) selaku penguji II yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
8. Dr.Drs Israhnanto Isradji, M.Si selaku penguji III yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
9. Pada dosen pengajar dan rekan – rekan staf Magister Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu – satu yang telah memberikan doa dan dorongan kepada penyusun.
10. Kedua orang tua yang telah memberikan dorongan, serta doa sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
11. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Manusia tidak luput dari kesalahan karena tidak ada manusia yang sempurna, untuk itu penyusun berharap dengan semua kekurangan dalam penulisan tesis ini, tetap dapat memberikan manfaat bagi penyusun pribadi, bagi Program Pendidikan Magister Program Studi Ilmu Biomedik serta bagi pihak – pihak lain yang berkepentingan. Akhir kata semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmatnya kepada kita semua, amin

Semarang, 29 April 2024



(Kandhini Jusbandi)



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK.....	xv
<i>ABSTRACT</i> .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis .....	4
1.5. Originalitas Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. Sinar Ultraviolet .....	8
2.2. <i>Photoaging</i> .....	12
2.2.1. Definisi .....	12
2.2.2. Klasifikasi .....	13
2.3. <i>Matriks Metalloproteinase-1</i> (MMP-1).....	15
2.3.1. Definisi .....	15

2.3.2.	Klasifikasi MMP dan fungsinya dalam <i>photoaging</i> .....	15
2.3.3.	Alat Ukur MMP-1.....	17
2.4.	Interleukin-6 (IL-6).....	17
2.4.1.	Peran atau fungsi <i>interleukin-6</i> .....	18
2.4.2.	Mekanisme kerja molekuler <i>Interleukin-6</i> .....	19
2.4.3.	Faktor – faktor yang mempengaruhi kadar <i>Interleukin-6</i> .....	20
2.4.4.	Alat Ukur <i>Interleukin-6</i> .....	21
2.5.	Gel Ekstrak Buah Tomat .....	22
2.5.1.	Definisi Buah Tomat.....	22
2.5.2.	Taksonomi Buah Tomat .....	22
2.5.3.	Kandungan Antioksidan Gel Ekstrak Buah Tomat .....	23
2.5.4.	Gel Ekstrak Buah Tomat .....	24
2.6.	Mekanisme Inflamasi pada Paparan UVB Akut.....	25
2.7.	Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Buah Tomat terhadap MMP-1 dan IL-6 mencit yang Terpapar Sinar UVB .....	26
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESA .....</b>		<b>30</b>
3.1.	Kerangka Teori .....	30
3.2.	Kerangka Konsep .....	33
3.3.	Hipotesa .....	33
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>		<b>34</b>
4.1.	Rancangan Penelitian .....	34
4.2.	Populasi Penelitian .....	35
4.2.1.	Teknik Pengambilan Sampel .....	35
4.2.2.	Kriteria Inklusi .....	35
4.2.3.	Kriteria <i>Drop Out</i> .....	35
4.2.4.	Jumlah Sampel.....	35
4.3.	Variabel Penelitian .....	36
4.3.1.	Variabel Bebas .....	36
4.3.2.	Variabel Terikat .....	36
4.4.	Definisi Operasional .....	36
4.4.1.	Gel Ekstrak Buah Tomat (GEBT) .....	36



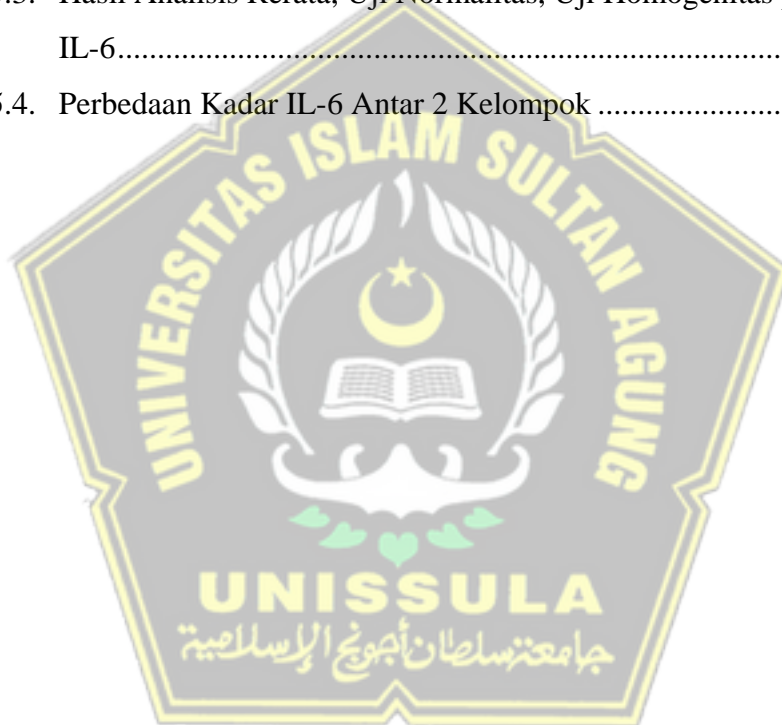
4.4.2. Kadar MMP-1 .....	37
4.4.3. Kadar IL-6 .....	37
4.5. Alat dan Bahan Penelitian .....	37
4.5.1. Alat .....	37
4.5.2. Bahan .....	38
4.6. Cara Penelitian.....	39
4.6.1. Perolehan <i>Ethical Clearance</i> .....	39
4.6.2. Pembuatan Ekstrak Buah Tomat .....	39
4.6.3. Penetapan Dosis.....	40
4.6.4. Pembuatan Sediaan Gel .....	40
4.6.5. Pembagian Kelompok.....	41
4.6.6. Penyinaran UV-B pada subyek penelitian.....	41
4.6.7. Prosedur pemeriksaan MMP-1 dan IL-6 .....	42
4.6.8. Cara Penelitian dilakukan sebagai berikut:.....	43
4.7. Alur Penelitian .....	46
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	47
4.9. Analisa Data .....	47
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>48</b>
5.1. Hasil Penelitian.....	48
5.1.1. Interpretasi MMP-1 .....	48
5.1.2. Interpretasi IL-6.....	51
5.2. Pembahasan .....	53
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>59</b>
6.1. Kesimpulan.....	59
6.2. Saran .....	60
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>70</b>

## DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: <i>Activator Protein -1</i>
APP	: <i>Acute Phase Protein</i>
ATP	: <i>Adenosine-5' - triphosphate</i>
CPS	: <i>Cerebro Spinal Fluid</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immune Sorbent Assay</i>
GF	: <i>Growth Factor</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: <i>Hydrogen Peroxide</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon-<math>\gamma</math></i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
MMP-1	: <i>Metalloproteinase 1</i>
O <sub>2</sub> -	: <i>Superoxide Anion</i>
OH-	: <i>Hydrogen Radical</i>
OXPHOS	: <i>Oxidative Phosphorylation</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RLU	: <i>Relative Light Unit</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen species</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitors Of Matrix Metalloproteinase</i>
TLRs	: <i>Toll-like Receptors</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
TNF- $\beta$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\beta</math></i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
UV-B	: <i>Ultraviolet B</i>

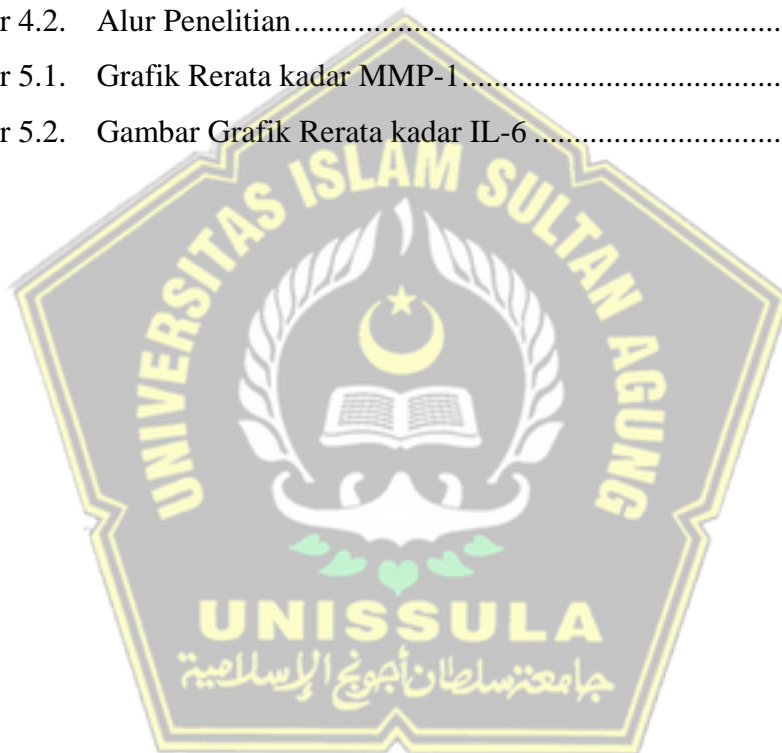
## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian .....	5
Tabel 2.1. Radikal dan Non-Radikal. ....	12
Tabel 2.2. Klasifikasi MMP dan fungsinya dalam photoaging.....	16
Tabel 5.1. Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar MMP-1 .....	49
Tabel 5.2. Perbedaan Kadar MMP-1 Antar 2 Kelompok.....	50
Tabel 5.3. Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar IL-6.....	51
Tabel 5.4. Perbedaan Kadar IL-6 Antar 2 Kelompok .....	52



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Ilustrasi penetrasi berbagai gelombang UV ke lapisan kulit manusia.....	9
Gambar 2.2. Buah Tomat .....	23
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	32
Gambar 3.2. Kerangka Konsep .....	33
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian .....	34
Gambar 4.2. Alur Penelitian.....	46
Gambar 5.1. Grafik Rerata kadar MMP-1.....	50
Gambar 5.2. Gambar Grafik Rerata kadar IL-6 .....	52



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	70
Lampiran 2. Data Bobot Badan Mencit .....	71
Lampiran 3. Dokumentasi .....	72
Lampiran 4. Hasil SPSS .....	76
Lampiran 5. Hasil Skrining Fitokimia .....	79
Lampiran 6. Edema Mencit.....	80



## ABSTRAK

**Latar belakang:** Paparan Sinar UVB menginduksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang dapat meningkatkan ekspresi *active protein-1* (AP-1) dan *matrix metalloproteinase* (MMP) sehingga mengakibatkan kerusakan kulit di epidermis. Tomat (*Lycopersium Esculentum*) memiliki senyawa Polifenol, karotenoid, potasium, vitamin A dan vitamin C yang bertindak sebagai antioksidan. Penelitian tentang pengaruh sel ekstrak buah tomat terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pemberian gel ekstrak buah tomat terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang diinduksi sinar UVB.

**Metode Penelitian:** Penelitian eksperimental dengan *Post test only control group design* dengan menggunakan 24 ekor mencit BALB/C yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, dimana terdiri dari kelompok sehat (K1), kelompok negative (K2), kelompok GEBT konsentrasi 10% (K3) dan konsentrasi 20% (K4). Pemaparan sinar UVB dilakukan dengan waktu 9 menit Kemudian di hari ke 7 dilakukan pemeriksaan kadar MMP-1 dan IL-6. Jaringan kulit mencit yang terpapar sinar UVB lalu dianalisis dengan metode ELISA.

**Hasil:** Berdasarkan hasil rerata pada kadar MMP-1 di dapatkan KI (0,180), K2 (0,470), K3 (0,450), K4 (0,284). Sedangkan rerata pada kadar IL-6, KI (15,59), K2 (28,44), K3(23,66), K4 (12,88). Hasil Uji one way ANOVA pada kadar MMP-1 dan IL-6 terdapat perbedaan bermakna pada seluruh kelompok dan P value 0,000 ( $P < 0,05$ ) selanjutnya dilakukan Uji Pos Hoc LSD pada kadar MMP-1 dan IL-6 terdapat perbedaan bermakna pada beberapa kelompok perbandingan.

**Kesimpulan:** Terdapat Pengaruh pemberian gel ekstrak buah tomat terhadap kadar MMP-1 IL-6 pada menat yang dipapar sinar UVB akut.

**Kata Kunci:** *Photoaging, UVB, Inflammation*

UNISSULA  
جامعة سلطان أبوبوع الإسلامية



## ABSTRACT

**Background:** Exposure to Ultraviolet B induces (ROS) Reactive Oxygen Species that might improve the expression active protein-1 (AP-1) (MMP) matrix metalloproteinase and causing widespread damage skin in the epidermis. Tomatoes (*Lycopersium esculentum*) having compound catakin, carotenoids, potassium, vitamin A and vitamin C that acts as an antioxidant. Research on the influence of fruit extract MMP-1 levels of IL-6 and tomatoes are still limited. The study aimed to identify the gel extract fruit and tomato MMP-1 levels of IL-6 in mice induced UVB.

**The methodology:** Experimental research with the Post Test only control group design using BALB/C 24 male mice divided into 4 treatment group, where consisting of a group of healthy (K1), the negative (K2), GEBT group concentration 10% (K3) and (K4) 20% concentration. Exposure to Ultraviolet B performed with 9 minutes later in the day to 7 examination mmp-1 and levels of IL-6. The skin tissue mice exposed to Ultraviolet B and analyzed by the ELISA.

**Results:** Based on the in the average MMP-1 K1 (0,180 ) there, K2 ( 0,470 ), K3 (0,450 ), ( 0,284 ) K4. While the average on levels of IL-6, K1 ( 15,59 ), K2 ( 28,44 ), K3 ( 23,66 ), K4(12,88). Test results at one way anova MMP-1 levels of IL-6 and meaningful differences on the whole group and p value 0,000 (  $P < 0,05$  ) and undergone a Post Hoc LSD on MMP-1 levels of IL-6 and meaningful differences on some comparison group.

**Conclusion:** The gel is the fruit to extract tomato mmp-1 levels of il-6 in mice in acute uvb said

**Keywords:** Photoaging, UVB, Inflammation

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sinar *ultraviolet-B* (UVB) dapat merangsang produksi melanin dalam sel-sel kulit, terutama melanosit, yang bertanggung jawab menimbulkan warna hitam pada kulit.<sup>1</sup> Sinar *ultraviolet* (UV) menginduksi *reactive oxygen species* (ROS) untuk berperan sebagai perantara sekunder yang dapat meningkatkan ekspresi *Activator Protein -1* (AP-1) dan *matrix metalloproteinase* (MMP). Radiasi UV juga mampu menurunkan ekspresi inhibitor MMP dalam degradasi kolagen, yaitu *tissue inhibitors of matrix metalloproteinase* (TIMP) dan meningkatkan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 dan TNF- $\alpha$ .<sup>2</sup>

Insidensi gangguan kulit akibat sinar UVB meningkat setiap tahunnya seiring dengan penipisan lapisan ozon.<sup>3</sup> Studi di Australia menemukan tingkat gangguan kulit berhubungan dengan sinar UVB sebanyak 72% pada laki-laki dan 47% pada perempuan berusia kurang dari 30 tahun.<sup>4</sup> UVB dapat menyebabkan kemerahan, kecoklatan, dan merusak lapisan terluar kulit manusia.<sup>5</sup> Prevalensi kerusakan kulit di dunia khususnya di Brazil jumlahnya mencapai 5,3%- 9,1%. Penelitian di India menunjukkan bahwa 48,8% kerusakan kulit memiliki faktor risiko paparan sinar UV dan sebanyak 58,1% penderita adalah orang-orang yang bekerja di luar ruangan sehingga memiliki intensitas terpapar sinar UVB cukup tinggi.<sup>6</sup> Sinar UVB diabsorpsi oleh epidermis dan dapat menstimulasi melanogenesis yang

paling tinggi.<sup>7</sup> Namun demikian penggunaan senyawa kimia dalam kerusakan kulit dalam kurun waktu yang lama akan mengakibatkan gangguan pada kulit seperti iritasi.<sup>8</sup>

Tomat sangat mudah didapatkan dikalangan masyarakat Indonesia. Senyawa antioksidan dapat melindungi kulit dari paparan sinar UV terutama kandungan polifenol. Tomat (*Lycopersicum Esculentum*) memiliki senyawa polifenol, karotenoid, potasium, vitamin A, dan vitamin C yang dapat bertindak sebagai antioksidan. Polifenol pada tomat sebagian besar terdiri dari flavonoid, sedangkan jenis karotenoid yang dominan adalah pigmen likopen. Kandungan senyawa dalam buah tomat di antaranya solanin (0,007 %), saponin, asam folat, asam malat, asam sitrat, bioflavonoid (termasuk likopen,  $\alpha$  dan  $\beta$ -karoten), protein, lemak, vitamin dan mineral. Buah tomat dalam bentuk ekstrak tomat mengandung lebih banyak likopen yaitu 50-116  $\mu\text{g/g}$  berat basah.<sup>9</sup>

Antioksidan buah tomat dapat mengikat radikal bebas sehingga berkurangnya jumlah radikal bebas dapat melindungi diri dari paparan sinar ultraviolet dengan peningkatan produksi pigmen melanin yang akan berkurang. Berdasarkan latar belakang tersebut, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak buah tomat terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang diinduksi sinar UVB. Hewan coba yang digunakan adalah mencit betina. Salah satu keuntungan penggunaan mencit sebagai hewan uji karena mencit memiliki sistem reproduksi yang singkat dan keturunan yang dihasilkan banyak.<sup>10</sup>

Penggunaan gel dalam penelitian ini karena sediaan gel memiliki penyebaran yang baik di kulit, adanya efek dingin ketika diaplikasikan di kulit, pelepasan obat yang baik, serta mudah dicuci.<sup>11</sup>

Kelainan kulit yang diakibatkan oleh radiasi sinar UV bermula dari pembentukan ROS dan sintesis MMP-1 oleh fibroblas dermis yang berperan pada penuaan kulit. Pemberian antioksidan menurut Alvarez *et al.*, (2019) dapat menurunkan kadar ROS sehingga dapat menghentikan inflamasi.<sup>12</sup> Tomat mengandung flavonoid yang dapat menurunkan inflamasi. Gel ekstrak buah tomat pada pencegahan inflamasi perlu dikaji sehingga perlu untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak buah tomat pada mencit yang terpapar sinar UVB terhadap kadar MMP-1 dan IL-6.

## **1.2. Perumusan Masalah**

Apakah terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak buah tomat terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang diinduksi sinar UVB?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak buah tomat terhadap terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang diinduksi sinar UVB.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar MMP-1 dan kadar IL-6 jaringan kulit mencit yang tidak dipapar sinar UVB

- b. Mengetahui kadar MMP-1 dan kadar IL-6 jaringan kulit mencit yg dipapar sinar UVB dan diolesi *base gel*
- c. Mengetahui kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada jaringan kulit mencit yg dipapar sinar UVB dan diolesi gel ekstrak buah tomat 10% dan 20%
- d. Menganalisa perbedaan kadar MMP-1 dan IL-6 antar kelompok perlakuan dengan kelompok control

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Sebagai dasar ilmiah untuk menjelaskan pengaruh gel ekstrak buah tomat (*Lycopersicum Escelentum*) topikal terhadap kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada kulit yang terpapar oleh sinar matahari.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai manfaat gel ekstrak buah tomat (*Lycopersicum Escelentum*) topikal terhadap kulit yang mengalami dampak negatif akibat terpapar oleh sinar matahari.

#### **1.5. Originalitas Penelitian**

Hasil pencarian sumber pustaka menunjukkan saat ini belum ada secara molecular tentang penelitian yang menilai pengaruh pemberian gel ekstrak buah tomat terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 yang diinduksi sinar

UVB pada mencit BALB/c. Beberapa penelitian yang berhubungan dengan penelitian ini di antaranya:

**Tabel 1.1. Originalitas Penelitian**

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil Penelitian
1	Maong et al., (2016) <sup>14</sup>	Aktivitas Buah (Lycopersicum esculentum Mill) Sebagai Penstabil Oksigen Singlet Dalam Reaksi Fotooksidasi Asam Linoleat	Ekstrak Tomat (Lycopersicum esculentum Mill) <i>Experimental In Vitro</i>	Semakin kecil angka peroksida dari ekstrak tomat apel dan tomat biasa secara oral, semakin besar potensi penstabil oksigen yang dimiliki.
2	Rauf et al., (2016) <sup>15</sup>	Potensi Penghambatan Tirosinase Ekstrak Etanol Daun Tomat	<i>Experimental In Vitro</i>	Ekstrak daun tomat (Lycopersicon esculentum Mill, var. Pyriforme Alef) yang diberikan secara oral memiliki potensi sebagai penghambat tirosinase dengan hasil uji penghambatan tirosinase ekstrak etanol daun tomat menunjukkan nilai IC50 78,89 µg/mL dan IC50 arbutin 73,09 µg/mL.
3	Ascenso et al., (2016) <sup>16</sup>	The Effect of Lycopene Preexposure on UV-B-Irradiated Human Keratinocytes	<i>Experimental In Vitro</i>	Pemberian likopen dosis 10 µM sebelum paparan sinar UVB pada sel keratinosit manusia in vitro meningkatkan ekspresi gen Bax yang menyebabkan apoptosis dan penundaan siklus sel keratinosit
4	Junaeni et al., (2020) <sup>9</sup>	Ekstrak Tomat (Lycopersicon esculentum Mill.) Menurunkan Kadar	<i>True Experimental In Vivo</i>	Pemberian ekstrak jus tomat ( <i>Lycopersicon esculentum Mill.</i> ) 350gram/hari selama



	Glutation Tikus Hiperurisemia	Darah Wistar		4 hari menurunkan kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia dan secara statistik didapatkan perbedaan yang tidak bermakna.
5	Setiyani & Endriyatno (2023) <sup>17</sup>	Formulasi Ekstrak Buah Tomat (Solanum lycopersicum L.) dengan Variasi Konsentrasi HPMC serta Uji Fisiknya	Gel <i>Experimental In Vitro</i>	Formula terbaik sediaan gel ekstrak buah tomat (Solanum lycopersicum L.) konsentrasi 10% ekstrak buah tomat bersifat <i>photoprotection</i> diperoleh pada formula II yang memenuhi konsentrasi HPMC 4%

Berdasarkan tabel 1.1 dapat diketahui bahwa penelitian terkait dengan buah tomat terhadap kulit telah diteliti sebelumnya yang hasilnya semakin kecil angka peroksida dari ekstrak tomat apel dan tomat biasa secara oral, semakin besar potensi penstabil oksigen yang dimiliki. Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini di mana gel ekstrak tomat akan ditreatment pada mencit yang terpapar sinar UVB dan di analisa kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada mencit yang dipapar UVB akut. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa Ekstrak daun tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill, var. *Pyriforme Alef*) yang diberikan secara oral memiliki potensi sebagai penghambat tirosinase. Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini di mana gel ekstrak tomat akan ditreatment pada mencit yang terpapar sinar UVB dan dianalisis kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada mencit yang dipapar UVB akut. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa pemberian likopen

sebelum paparan sinar UVB pada sel keratinosit manusia in vitro meningkatkan ekspresi gen Bax yang menyebabkan apoptosis dan penundaan siklus sel keratinosit. Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini di mana gel ekstrak tomat akan ditreatment pada mencit yang terpapar sinar UVB dan di analisa kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada mencit yang dipapar UVB akut. Penelitian terdahulu yang lain menyatakan bahwa Pemberian ekstrak tomat (*Lycopersicon esculentum Mill.*) menurunkan kadar GSH darah tikus wistar hiperurisemia dan secara statistik didapatkan perbedaan yang tidak bermakna. Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini di mana gel ekstrak tomat akan ditreatment pada mencit yang terpapar sinar UVB dan di analisa kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada mencit yang dipapar UVB akut. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa Formula terbaik sediaan gel ekstrak buah tomat (*Solanum lycopersicum L.*) diperoleh pada formula II yang memenuhi konsentrasi HPMC 4%. Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini di mana gel ekstrak tomat akan ditreatment pada mencit yang terpapar sinar UVB dan di analisa kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada mencit yang dipapar UVB akut.

## **BAB II**

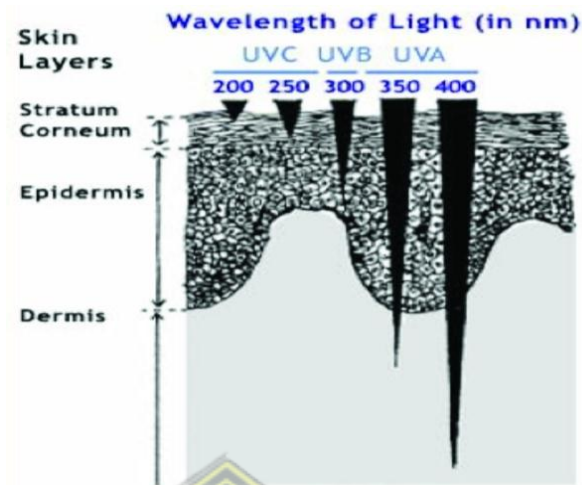
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Sinar Ultraviolet**

Sinar UV adalah radiasi non-ionisasi pada spektrum elektromagnetik dengan panjang gelombang antara 100-400 nm. Radiasi sinar ultraviolet terdiri atas tiga tipe yaitu:

- 1) Ultraviolet C (100-290 nm) yang sebagian besar dihambat oleh lapisan ozon, sehingga efek di kulit cukup kecil
- 2) Ultraviolet B (290-320 nm) yang dapat menembus sampai lapisan epidermis dan bertanggung jawab atas terjadinya eritema akibat terbakar sinar matahari dan mutasi di keratinosit.
- 3) Ultraviolet A (320-400 nm), merupakan tipe yang menembus lebih dalam lagi sampai ke dermis dan menyebabkan penuaan kulit serta pigmentasi yang berkepanjangan.

Sinar UVA memiliki gelombang paling panjang sehingga dapat menembus kulit hingga lapisan dermis. Sinar UVA dapat dibagi menjadi UVA I (320-400 nm) dan UVA II (320-340 nm), Sinar UVA memencar sepanjang hari dari pagi hingga sore. Sinar UVB hanya menjangkau lapisan epidermis saja, namun memiliki intensitas lebih tinggi dibandingkan UVA terutama pada siang hari.<sup>18</sup>



**Gambar 2.1.** Ilustrasi penetrasi berbagai gelombang UV ke lapisan kulit manusia.<sup>31</sup>

Sinar matahari merupakan sumber utama sinar UV. Spektrum dan intensitas radiasi UV yang luas disebabkan oleh suhu tinggi permukaan matahari. Ketika sinar matahari mencapai atmosfer bumi, maka sinar UV akan diabsorpsi oleh lapisan ozon dan menyebar. Lapisan ozon mampu mencegah sinar UV dengan panjang gelombang <290 nm, sehingga bumi hanya terpapar radiasi UV dengan panjang gelombang 290-400 nm. Oleh karena itu, sinar UVC tidak perlu diwaspadai karena dapat dihalangi oleh sinar ozon dan tidak mencapai permukaan bumi, sehingga proteksi dari sinar UV hanya mencakup UVA dan UVB.

Tingkat paparan radiasi sinar UV bergantung pada beberapa faktor. Elevasi matahari, yaitu ukuran ketinggian matahari, berbanding lurus dengan tingkat radiasi UV. Garis lintang bumi memengaruhi sinar UV, di mana tingkat radiasi semakin tinggi mendekati ekuator. Sinar UV juga meningkat seiring ketinggian daratan karena udara semakin menipis sehingga sinar UV yang terserap semakin sedikit. Adanya permukaan

reflektif di bumi seperti air, pasir, dan salju dapat memantulkan sinar UV sehingga meningkatkan tingkat radiasi. Seiring dengan berjalannya waktu, terjadi perubahan iklim yang disertai penipisan lapisan ozon. Oleh karena itu, tingkat paparan radiasi sinar UV meningkat setiap tahunnya.

Dampak biologis sinar UV bergantung pada panjang gelombang radiasi. Salah satu manfaat sinar UV adalah sebagai terapi defisiensi vitamin D, *seasonal affective disorder*, psoriasis, sarkoidosis, mikosis fungoides, dan berbagai kondisi kulit lainnya. Sinar UVB dapat membantu proses konversi 7-dehidrokolestrol menjadi vitamin D yang aktif (kolekalsiferol). Akan tetapi, paparan sinar matahari kronis dapat menimbulkan penuaan kulit, menurunkan respons imun terhadap patogen, dan meningkatkan risiko pembentukan neoplasma. Pada tingkat molekular, radiasi UV membentuk pirimidine dimer kovalen. Apabila pada proses perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA) tidak dapat mengena dimer, maka terjadi mutasi yang tidak dapat diperbaiki dalam siklus sel. Mutasi gen yang mencapai siklus sel dan tidak diperbaiki oleh jalur p53 akan menimbulkan transformasi maligna.<sup>19</sup>

*Reactive oxygen species* (ROS) merupakan molekul yang reaktif secara kimia yang mengandung oksigen, seperti *Superoxide anion* (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), *Hydrogen peroxide* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan *hydrogen radical* (OH<sup>-</sup>). ROS memiliki peranan yang sangat penting, bukan hanya dalam transduksi sinyal fisiologi, tapi juga dalam petogenesis termasuk kanker, penuaan dan penyakit degeneratif lainnya. DNA mitokondria mengkode protein yang merupakan komponen penting dari *pathway* pembentukan energi dalam mitokondria,

yaitu *oxidative phosphorylation* (OXPHOS) yang menghasilkan ROS sebagai *by-product*, produksi *Adenosine-5'- triphosphate* (ATP) melalui rantai pernafasan mitokondria dan juga menginisiasi kematian sel. Karena peran tersebut , mitokondria disebut sebagai “*power house*” bagi sel. Disamping dihasilkan secara tetap pada makhluk hidup sebagai produk sampingan dari metabolisme sel, ROS juga dihasilkan sebagai konsekuensi dari iradiasi, obat-obatan kemoterapi dan paparan lingkungan terhadap oksidan kimia dan logam transisi. Pada kadar normal, ROS bekerja sebagai *redox messenger* yang terlibat dalam beberapa regulasi dan *pathway* sinyal transduksi intra sel. Peningkatan ROS pada level sedang masih memungkinkan terjadinya proliferasi sel. Pada Konsentrasi yang tinggi atau jumlah yang berlebihan, ROS bertindak sebagai stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada lemak, protein dan DNA, memicu transformasi onkogenik, meningkatkan aktifitas metabolik dan disfungsi mitokondria.<sup>20</sup> Berikut macam-macam radikal telah dijelaskan di table 2.1.



**Tabel 2.1. Radikal dan Non-Radikal.** <sup>20</sup>

<b>Radikal</b>		
Superoksida (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )		Merupakan radikal oksigen yang utama, memiliki reaktifitas yang selektif. Spesies ini diproduksi oleh sejumlah sistem enzim melalui reaksi-reaksi autooksidasi, dan oleh transfer elektron nonenzimatik yang mereduksi secara univalen molekul oksigen.
Hidroksil (-OH)		Radikal yang sangat reaktif yang dapat menyerang semua molekul dalam tubuh.
Peroksil (HO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ), Alkoksil (RO <sub>2</sub> <sup>-</sup> )		Radikal organik, sering terbentuk sebagai intermediet pada penguraian peroksidasi lipid pada reaksi peroksidasi
Oksida nitrogen (NO)		Nitric oxide dibentuk in vivo dari asam amino L-arginin, Nitrogen dioksida dibentuk bila NO bereaksi dengan O <sub>2</sub> dan ditemukan pada polutan dan asap.
<b>Non-Radikal</b>		
Hidrogen Peroksida (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )		Dibentuk in vivo ketika O <sub>2</sub> <sup>•</sup> mengalami dismutasi oleh enzim-enzim oksidase. Kadar tinggi H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> dapat menyerang enzim penghasil energi. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> juga dapat membentuk OH <sup>•</sup> bila ada ion metal transisi.
Asam Hipoklorid (HOCl)		Oksidan kuat dibentuk pada neutrofil anusia pada daerah inflamasi oleh reaksi enzim mieloperoksidase. Pada neutrofil, HOCl juga dapat bereaksi dengan O <sub>2</sub> <sup>•</sup> menghasilkan OH <sup>•</sup> ).
Ozone (O <sub>3</sub> )		Gas yang beracun yang dapat menyebabkan deplesi antioksidan vitamin D, vitamin E, dan asam urat.
Oksigen Singlet ( <sup>1</sup> O <sub>2</sub> )		Spin dari salah satu elektron pada orbital terluar oksigen terbalik, menyebabkan hilangnya hambatan quantum mechanical spin

## 2.2. Photoaging

### 2.2.1. Definisi

Proses penuaan termasuk penuaan kulit disebabkan oleh banyak faktor (multifaktorial). Hal ini akan menyebabkan permasalahan kesehatan terkait penuaan, termasuk didalamnya penuaan kulit yang juga akan meningkat. Penuaan kulit akan

memengaruhi kehidupan sosial individu, yang didukung adanya fakta bahwa kulit merupakan bagian tubuh yang paling sering terpapar oleh faktor-faktor luar dan juga merupakan hal yang pertama kali nampak dari seorang individu saat berinteraksi dengan orang lain.<sup>21</sup>

### 2.2.2. Klasifikasi

Penuaan kulit secara umum dapat dibagi menjadi dua kategori, yakni sebagai berikut :

#### a. Penuaan Intrinsik

Penuaan kulit intrinsik merupakan proses penuaan kulit alami yang terjadi seiring bertambahnya usia yang dimulai pada akhir dekade ketiga. Proses ini juga merupakan proses yang berjalan lambat yang akan menyebabkan perubahan pada struktur jaringan kulit. Pada penuaan kulit intrinsik ini, berbagai mekanisme perubahan terjadi secara simultan. Terutama pada lapisan epidermis terjadi perubahan morfologi atau struktur kulit, sedangkan pada lapisan dermis terjadi perubahan biokimiawi. Perubahan juga terjadi pada organ-organ adneksa kulit seperti rambut, kelenjar keringat serta kelenjar minyak. Permukaan kulit yang mengalami penuaan kulit intrinsik akan tampak lebih pucat, timbul kerutan-kerutan halus (*fine wrinkle*), lapisan epidermis dan dermis menjadi atrofi sehingga kulit tampak lebih tipis, transparan, serta tampak lebih rapuh. Kulit juga menjadi lebih

kering dan terasa gatal. Penuaan kulit intrinsik juga diikuti dengan menipisnya jaringan lemak subkutan termasuk *facial fat*, sehingga akan menyebabkan gambaran pipi yang cekung dan dalam serta munculnya kantung mata. Selain faktor usia, faktor intrinsik lain yang berhubungan dengan penuaan kulit intrinsik, antara lain ras, variasi anatomi kulit pada area-area tertentu, serta perubahan hormonal.<sup>22</sup>

b. Penuaan Ekstrinsik

Faktor ekstrinsik yang paling utama sebagai penyebab dalam mempercepat proses penuaan kulit yaitu, paparan sinar matahari yang mengandung sinar *ultraviolet* (UV), sehingga penuaan kulit ekstrinsik sering disebut juga sebagai *photoaging*. Indonesia merupakan salah satu negara tropis dengan paparan sinar ultraviolet matahari sepanjang tahun, sehingga penduduk Indonesia sangat rentan terhadap terjadinya penuaan kulit, terutama pada penuaan kulit ekstrinsik akibat paparan sinar *ultraviolet* dalam jangka waktu lama. Beberapa faktor ekstrinsik juga dapat memicu, antara lain kelembaban udara yang rendah, kebiasaan mandi yang berlebihan, pemakaian sabun yang iritatif, pemakaian pakaian yang bersifat iritatif, serta penggunaan alkohol dan aseton pada kulit. Gambaran klinisnya berupa penampilan kulit yang kusam dan kasar yang kadang disertai skuama, serta keluhan gatal.

## 2.3. *Matriks Metalloproteinase-1 (MMP-1)*

### 2.3.1. Definisi

*Matriks metalloproteinase (MMP)* merupakan famili dari enzim spesifik yang meregulasi matriks ekstraseluler pada berbagai jaringan. Enzim MMP tersusun atas endopeptidase berisi zink dengan spesifisitas zat luas. Fungsi MMP yaitu memediasi degradasi berbagai komponen di matriks ekstraseluler. Enzim MMP disekresi oleh keratinosit dan fibroblas dermis sebagai respons terhadap berbagai stimuli seperti stres oksidatif, radiasi UV, dan sitokin. Fungsi MMP tersebut menyebabkan MMP berperan penting dalam berbagai proses patofisiologis termasuk *photoaging*, penyembuhan luka, *remodeling* tulang, arthritis, inflamasi, angiogenesis, dan kanker.<sup>23</sup>

### 2.3.2. Klasifikasi MMP dan fungsinya dalam *photoaging*

MMP dapat dikategorikan menjadi 5 subgrup utama berdasarkan spesifisitas substrat dan organisasi struktural (Tabel 2.2). Kolagenase (MMP-1, MMP-8, dan MMP-13) mengenali substrat melalui domain menyerupai hemopeksin dan mampu mendegradasi kolagen fibril. Gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) mampu mengurai kolagen tipe I dan II Stromelisin (MMP-3, MMP-10, dan MMP-11) memiliki susunan domain menyerupai kolagenase, namun tidak bisa mengurai kolagen tipe I. Matrilisin (MMP-7 dan MMP-26) mampu mendegradasi kolagen tipe IV saja. MT-MMP

(MMP-14, MMP-15, dan MMP-16) memiliki domain tambahan terminal C dengan ekor sitoplasmik pendek, di mana MMP-14 dan MMP-16 mampu mengurai kolagen tipe I. Selain kelima subgrup MMP, terdapat MMP yang tidak masuk ke kategori tersebut seperti metaloelastase (MMP-12), RASI-1 (MMP-19), enamelisin (MMP-20), dan epilisin (MMP-28).<sup>24</sup>

**Tabel 2.2. Klasifikasi MMP dan fungsinya dalam photoaging.**<sup>24</sup>

Subgrup	Nomor MMP	Nama lain	Peran dalam <i>photoaging</i>
Kolagenase	MMP-1	- Kolagenase interstisial	- Degradasi kolagen tipe I dan III
	MMP-8	- Kolagenase tipe I	- Peran terbatas
	MMP-13	- Kolagenase neutrofil	- Peran terbatas
Gelatinase	MMP-2	- Gelatinase-A	- Degradasi kolagen tipe IV
	MMP-9	- Kolagenase tipe IV 72 kDa	- Degradasi kolagen tipe IV
	MMP-9	- Gelatinase-B	- Degradasi kolagen tipe IV
Stromelisin	MMP-3	- Stromelisin-1	- Degradasi kolagen tipe I
	MMP-3	- Proteoglikanase	- Aktivasi MMP-1, MMP-7, dan MMP-9
	MMP-3	- Transin-1	- Aktivasi MMP-1, MMP-7, dan MMP-9
	MMP-10	- Stromelisin-2	- Aktivasi pro-MMP
MMP-11	- Transin-2	- Aktivasi pro-MMP	
MMP-11	- Stromelisin-3	- Tidak terlibat dalam <i>photoaging</i>	
Matrilisin	MMP-7	- Matrilisin-1	- Degradasi elastin
	MMP-7	- Pump-1	- Degradasi elastin
<i>Membrane-type (MT)</i>	MMP-26	- Matrilisin-2	- Tidak terlibat dalam <i>photoaging</i>
	MMP-26	- Endometase	- Tidak terlibat dalam <i>photoaging</i>
	MMP-14	- MT1-MMP	- Tidak terlibat dalam <i>photoaging</i>
MMP-15	- MT2-MMP	- Tidak terlibat dalam <i>photoaging</i>	
MMP-16	- MT3-MMP	- Tidak terlibat dalam <i>photoaging</i>	

### 2.3.3. Alat Ukur MMP-1

Untuk penentuan kandungan MMP-1, spesimen dianalisis secara bersamaan menggunakan kit RST dan ELISA yang dibuat khusus (S&T Biomed Co., Ltd, Hsinchu, Taiwan) berdasarkan pasangan antibodi monoklonal tikus kami klon 31-34 dan 73-1 yang dikembangkan sendiri. Untuk RST, spesimen dicampur dengan buffer reaksi (1:1) dan ditambahkan ke sumur sampel. Setelah 20 menit, intensitas garis uji (T-line) dan garis kontrol (C-line) dievaluasi dengan pembaca kromogenik dan dinyatakan sebagai unit cahaya relatif (RLU). Intensitas yang lebih tinggi (RLU) dari *T-line* menunjukkan peningkatan kandungan MMP-1 dalam sampel.<sup>25</sup>

### 2.4. Interleukin-6 (IL-6)

*Interleukin-6* (IL-6) termasuk dalam salah satu kelompok sitokin pro inflamasi sehingga sitokin ini dapat dijadikan sebagai indikator untuk menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah.<sup>26</sup> Selain itu, *interleukin-6* (IL-6) juga merupakan sitokin *pleiotropic* yang berfungsi untuk mengatur pertumbuhan sel, interaksi antar sel, serta memicu reaktivitas imun spesifik maupun non spesifik. *Interleukin-6* disekresikan oleh sel T, makrofag, osteoblast, pembuluh darah, sel endotel dan sel otot polos untuk merangsang system kekebalan tubuh.<sup>27</sup> Selain itu, IL-6 juga mempengaruhi tindakan beragam seluler, termasuk faktor metabolisme, efek pada trombosit, dan factor koagulasi. IL-6 berperan penting dalam proses plak aterosklerotik dan kadar IL-6 meningkat pada peristiwa ini.<sup>28</sup>



IL-6 beredar dalam bentuk *multiple glycosylated* dengan ukuran bervariasi 22-27 kDa.<sup>29</sup>

Nilai normal kadar serum interleukin-6 (IL-6) adalah  $< 4$  pg/ml apabila kadar interleukin-6 dalam serum  $> 4$  pg/ml dapat dikatakan meningkat. Meningkatnya kadar IL-6 menandakan terjadinya suatu proses inflamasi. Efek IL-6 dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang ditandai dengan terjadinya proses inflamasi dan peningkatan produksi leukosit.<sup>30</sup>

#### 2.4.1. Peran atau fungsi *interleukin-6*

Limfosit T helper dibagi menjadi Th1 yang menghasilkan sitokin proinflamasi *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *tumor necrosis factor- $\beta$*  (TNF- $\beta$ ), *interleukin-1*, *interleukin-6*, *interleukin-8*, *interleukin-12* yang berfungsi mengaktifkan sistem imun seluler dan sistem imun non spesifik. Th2 menghasilkan sitokin anti inflamasi yaitu *interleukin-4* dan *interleukin-10* yang mengaktifkan sistem imun humoral.<sup>31</sup>

Sitokin IL-6 berfungsi sebagai pro inflamasi dan anti inflamasi yang disekresikan oleh sel T dan makrofag. Sitokin *interleukin-6* (IL-6) berperan dalam merangsang respon sistem kekebalan tubuh terhadap mikroba tertentu seperti *Mycobacterium leprae* melalui *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) yang kemudian akan mengikat *pattern recognition receptors* (PRRs) dan *Toll-like receptors* (TLRs).<sup>27</sup> Sitokin *interleukin-6* merangsang hepatosit untuk memproduksi *acute phase protein* (APP) dan *cerebro spinal*



*fluid* (CPS) untuk merangsang progenitor di sumsum tulang untuk memproduksi *neutrophil*. selain itu, *interleukin-6* juga merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast yang akan memproduksi antibodi pada sistem imun spesifik. *Interleukin-6* merupakan *growth factor* (GF) sel plasma neoplastik (*myeloma*).

#### 2.4.2. Mekanisme kerja molekuler *Interleukin-6*

*Interleukin-6* (IL-6) memiliki berat molekul antara 21-28 kD, tergantung dari proses berlangsung seperti glikosilasi dan fosforilasi. Melalui proses ini maka aktivitas biologi *interleukin-6* dan kehadirannya di jaringan yang spesifik bisa terjadi. Peptide *interleukin-6* terdiri dari 212 asam amino dengan gen yang terletak pada kromosom 7p21 dengan jumlah 5 ekson dan 4 intron. *Interleukin-6* disekresikan oleh berbagai protein heterogen dengan berat molekul 19-70 kD, dengan bentuk isoform yang dominan berkisar antara 23-30 kD. Polipeptida *interleukin-6* berikatan dengan protein pembawa yang berbeda contohnya albumin dan soluble *interleukin-6* reseptor.

*Interleukin-6* memiliki 2 molekul *transmembrane*, yaitu *interleukin-6R* dan *signal transducing subunit*. Peran pleiotropik *interleukin-6* sebagai agen pro inflamasi dan anti inflamasi yang berkaitan dengan *interleukin-6R*. *interleukin-6* diregulasi dan diekspresikan dengan jumlah yang sedikit, kecuali pada kondisi infeksi dan kondisi trauma. Peran proinflamasi *interleukin-6* terjadi

pada proses kronis, seperti penyakit-penyakit autoimun, contohnya; lupus, kusta, *rheumatoid arthritis*. Peningkatan kadar *interleukin-6* terjadi pada kondisi infeksi akut bakteri, peradangan kronis, kondisi bakterimia.<sup>32</sup>

### 2.4.3. Faktor – faktor yang mempengaruhi kadar *Interleukin-6*

#### 2.4.3.1. Usia

Tingkat interleukin-6 dapat meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Rata-rata kadar IL-6 pada usia 65-74 adalah 1,4pg/mL pada pria dan 1,1 pg/mL pada pria dan 2,1 pg/mL pada wanita. Peningkatan kadar IL-6 yang terkait usia diakibatkan oleh stimulasi produksi IL-6 yang terkait dengan peningkatan jumlah radikal bebas dalam tubuh. Penyebab lainnya adalah terganggunya regulasi normal pada ekspresi gen yang mengatur produksi IL-6.<sup>33</sup>

#### 2.4.3.2. Merokok

Merokok dapat memicu *interleukin-6* oleh leukosit. *Interleukin-6* memiliki peran penting dalam proses sintesis CRP dan protein fase akut lainnya oleh hepar. Sitokin IL-6 berbeda dengan sitokin lainnya karena sebagian besar sitokin IL-6 berada di dalam sirkulasi.<sup>30</sup>

#### 2.4.3.3. Diabetes Melitus

IL-6 mempengaruhi proses metabolisme glukosa dalam tubuh dengan menyebabkan peningkatan glukosa basal dan mengubah sensitivitas insulin.<sup>34</sup>

#### 2.4.3.4. Penyakit jantung

IL-6 terlihat dalam proses patogenesis arteri koroner dan berhubungan dengan *aterosklerosis*. Tingkat IL-6 yang tinggi dikaitkan dengan kematian pada pasien dengan sindrom koroner akut.<sup>35</sup>

#### 2.4.3.5. Inflamasi

IL-6 adalah mediator dengan efek pleiotropik pada inflamasi, respon imun, dan hematopoiesis. Pada awalnya, fungsi IL-6 yang berbeda dipelajari dan diberi nama yang berbeda berdasarkan aktivitas biologis mereka.<sup>36</sup>

#### 2.4.4. Alat Ukur *Interleukin-6*

Pengukuran kadar *interleukin-6* dapat menggunakan *enzyme linked immune sorbent assay* (ELISA) dengan kadar normal <11 pg/ml. Metode ELISA (*enzyme linked immune sorbent assay*) merupakan suatu teknik biokimia yang banyak digunakan dibidang imunologi yang berfungsi untuk mendeteksi adanya antibodi atau antigen.<sup>37</sup>

## 2.5. Gel Ekstrak Buah Tomat

### 2.5.1. Definisi Buah Tomat

Buah Tomat (*Lycopersicum Escelentum*) adalah salah satu komoditas unggulan hortikultura yang memiliki nilai ekonomi penting di Indonesia. Tomat merupakan sayuran multiguna yang selain dapat sebagai buah dan sayuran, juga dapat digunakan sebagai bahan baku industri obat-obatan dan kosmetik serta bahan baku pengolahan makanan.<sup>38</sup> Selain itu, buah tomat dibagi menjadi 5 berdasarkan bentuk buahnya yakni tomat biasa yang banyak dijumpai di pasaran, tomat apel yang berbentuk bulat seperti buah apel dan sedikit keras, tomat kentang yang berukuran lebih besar daripada tomat apel, tomat gondol berbentuk agak lonjong, berkulit tebal, dan manis, serta tomat ceri berukuran kecil.<sup>39</sup>

### 2.5.2. Taksonomi Buah Tomat

Buah tomat tergolong tanaman semusim (annual). Artinya, tanaman berumur pendek yang hanya satu kali berproduksi dan setelah itu mati. Secara taksonomi tanaman tomat digolongkan sebagai berikut :

*Kingdom* : *Plantae*

*Divisio* : *Magnoliophyta*

*Kelas* : *Magnoliopsida*

*Subkelas* : *Asteridae*

*Ordo* : *Solanales*

*Famili* : *Solanaceae*  
*Genus* : *Solanum*  
*Species* : *Solanum lycopersicum L.*



**Gambar 2.2.** Buah Tomat<sup>40</sup>

Buah tomat merupakan tanaman herba semusim dari keluarga Solanaceae. Batang tanaman tomat bervariasi ada yang tegak atau menjalar, padat dan merambat, berwarna hijau, berbentuk silinder dan ditumbuhi rambut-rambut halus terutama dibagian yang berwarna hijau. Daunnya berbentuk oval dan bergerigi dan termasuk daun majemuk. Daun tanaman tomat biasanya berukuran panjang sekitar 20 – 30 cm serta lebarnya 16 – 20 cm. Daun tanaman tomat memiliki jarak yang dekat dengan ujung dahan sementara tangkai daunnya berbentuk bulat berukuran 7 – 10 cm. Buah tomat berwarna kuning cerah, termasuk hermaprodit dan dapat menyerbuk sendiri.

### **2.5.3. Kandungan Antioksidan Gel Ekstrak Buah Tomat**

Buah tomat merupakan salah satu bahan pangan yang memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi.<sup>41</sup> Tomat memiliki

senyawa polifenol, karotenoid, asam askorbat, potasium, vitamin A, dan vitamin C yang dapat bertindak sebagai antioksidan. Polifenol pada tomat sebagian besar terdiri dari flavonoid, sedangkan jenis karotenoid yang dominan adalah pigmen likopen.<sup>42</sup> Kandungan senyawa dalam buah tomat di antaranya solanin (0,007 %), saponin, asam folat, asam malat, asam sitrat, bioflavonoid (termasuk likopen,  $\alpha$  dan  $\beta$ -karoten), protein, lemak, vitamin dan mineral. Buah tomat dalam bentuk ekstrak tomat mengandung lebih banyak likopen yaitu 50-116  $\mu\text{g/g}$  berat basah.<sup>9</sup> Proses pengolahan tomat menimbulkan peningkatan kadar likopen. Manfaat likopen pada tubuh diantaranya yaitu dapat menghambat aktivitas stres oksidatif, berfungsi untuk meningkatkan aktivitas antioksidan dan berperan dalam proses non-oksidatif (diantaranya yaitu pengaturan respon imun dan pengaturan metabolisme).<sup>9</sup>

#### 2.5.4. Gel Ekstrak Buah Tomat

Proses pembuatan gel ekstrak tomat dilakukan dengan menyiapkan bahan-bahan yang disesuaikan dengan formula masing-masing. Pertama HPMC didispersikan kedalam akuades pada suhu 80-90°C sampai mengembang dan diaduk secara konstan hingga terbentuk dispersi yang homogen di dalam mortar lalu masukan kedalam cawan yang dilapisi alumunium foil untuk dikembangkan selama 24 jam. Dilarutkan metil paraben, propil paraben dalam etanol 96% serta tambahkan propilen glikol lalu ditambahkan



ekstrak buah tomat diaduk hingga homogen (campuran 1). Selanjutnya campuran 1 ditambahkan sedikit demi sedikit kedalam HPMC yang telah dikembangkan lalu dilakukan proses pengadukan secara konstan hingga homogen. Gel yang sudah dihomogenkan dimasukkan kedalam pot plastik untuk dilakukan evaluasi sediaan gel. Pada formulasi gel ekstrak buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) menggunakan beberapa variasi konsentrasi HPMC yaitu (FI : 2%, FII : 4%, FIII : 6%), tujuannya untuk membandingkan dan memperoleh formulasi sediaan gel ekstrak buah tomat yang paling baik berdasarkan hasil sifat fisik yang paling baik. Evaluasi sifat fisik sediaan gel ekstrak buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) ini dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada setiap formula dengan tujuan untuk meminimalisir terjadinya kesalahan pada saat dilakukannya pengujian.<sup>17</sup>

## **2.6. Mekanisme Inflamasi pada Paparan UVB Akut**

Salah satu mekanisme yang mendasari inisiasi eritema yang diinduksi UV mungkin produksi fotokimia ROS. Radikal bebas diketahui menyebabkan sejumlah proses seluler yang mengganggu, termasuk peroksidasi lipid, pembelahan DNA, perubahan aktivitas enzim, polimerisasi polisakarida, dan kematian sel. Produk-produk tersebut juga diproduksi secara fisiologis dalam berbagai cara, termasuk aksi mikrobisida neutrofil fagositik dan autoksidasi metabolit seperti hidrokuinon, katekolamin, dan tiol. Karena produksi radikal terjadi secara fisiologis, sel

memiliki beberapa mekanisme untuk menghilangkannya. Radikal bebas direduksi dalam sistem biologis dengan transfer elektron untuk menghasilkan air. Proses reduksi ini menghasilkan pembentukan zat yang reaktif termasuk anion superoksida ( $O_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), dan radikal hidroksil (OH). Radikal oksigen yang diinduksi UVB dihasilkan dari fotolisis air, protein epidermis yang mengandung sistein, dan dalam proses reaksi enzim / substrat. Sangat mungkin bahwa iradiasi UV menghasilkan peradangan ketika kapasitas seluler untuk mengurangi radikal oksigen terlampaui.<sup>43</sup>

Sinar matahari meningkatkan regulasi TNF $\alpha$  sebagai parameter kulit manusia yang rusak akibat sinar ultraviolet. TNF $\alpha$  akan menginduksi sel endotel untuk memunculkan adhesi sel, sehingga memfasilitasi produksi neutrofil dan sel fagositik di kulit setelah terpapar sinar UVB. Enzim proteolitik yang berasal dari neutrofil, terutama neutrofilelastase, mendegradasi kolagen dan meningkatkan produksi MMP-1.<sup>44</sup> Inflamasi akut berhubungan dengan limfosit T terpolarisasi Th1 yang diaktivasi oleh sel imun bawaan yang memproduksi molekul antitumor seperti Interferon  $\gamma$ , IL-6, dan IL-10.<sup>45</sup>

## **2.7. Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Buah Tomat terhadap MMP-1 dan IL-6 mencit yang Terpapar Sinar UVB**

Inflamasi kronis pada kulit telah dikaitkan dengan penuaan dan tumor kulit. Sinar UVB memicu ekspresi COX-2 dan terjadi inflamasi, edema, proliferasi keratinosit, hiperplasia epidermis, serta kerusakan oksidatif

DNA. Pemberian gel ekstrak tomat secara topikal sebelum diberikan paparan UVB menurunkan ekspresi COX-2.<sup>24</sup> Buah tomat memiliki kandungan likopen,  $\beta$ -karoten dan vitamin C terbukti meningkatkan ekspresi kolagen tipe-1 dan pada tikus yang dibiarkan mengalami penambahan umur. Respons tersebut diduga buah tomat mengandung komponen antioksidan seperti likopen,  $\beta$ -karoten dan vitamin C, yang dapat berfungsi sebagai pengikat dan peredam radikal bebas yang akan mengaktifasi kerusakan kolagen. Komponen antioksidan buah tomat diduga akan mengaktifasi peningkatan kolagen tipe1 ini. Peningkatan kolagen tipe-1 kemungkinan diakibatkan oleh peran likopen,  $\beta$ -karoten dan vitamin C dengan cara meredam radikal bebas. Peredaman radikal bebas di dalam inti sel menyebabkan meningkatnya aktivator Protein-1 (AP1).

Meningkatnya AP-1 inilah yang akan menurunkan kan ekspresi MMP-1 maupun MMP3. Menurunnya kedua enzim tersebut mengakibatkan kolagen tipe-1 tidak mengalami kerusakan. Dengan demikian maka kolagen tipe-1 tidak mengalami penurunan.<sup>46</sup> Matriks Metaloproteinase-1 (MMP-1) mendegradasi kolagen sedikitnya 70% kering dari berat dermis. Proses penuaan meningkatkan aktivitas MMP-1 di kulit secara in vivo. Awal ketidak seimbangan antar MMP-1 dan jaringan penghambat metalloproteinase 1/ *Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase* (TIMP-1) bisa meningkatkan penuaan. MMP-1 diproduksi oleh keratinosites epidermal dan fibroblasts dermal sebagai respon atas berbagai stimuli,

sepertinya memainkan peranan penting dalam mengubah bentuk lapisan dermis.<sup>47</sup>

Senyawa fenolik yang ada pada buah tomat berperan selama fase inflamasi dengan mencegah keluarnya makromolekul dari mikrosirkulasi dan mengurangi pembengkakan (edema) yang terjadi, dengan mengurangi efek peningkatan permeabilitas kapiler. Pada fase inflamasi, sel-sel yang pertama kali mencapai daerah luka yaitu limfosit, netrofil, dan makrofag. Sel-sel ini memiliki fungsi utama membersihkan debris benda asing dan matriks sel, serta melawan infeksi. Netrofil berperan mendegradasi matriks ekstrasel dengan menyekresikan sitokin pro inflamasi seperti IL-6, dan menyekresikan protease. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, makrofag akan memfagosit neutrofil. Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati yang menyekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13.<sup>48,49</sup>

Buah tomat memiliki kandungan likopen,  $\beta$ karoten dan vitamin C dengan berbagai dosis terbukti meningkatkan ekspresi kolagen tipe-1 dan pada tikus yang dibiarkan mengalami penambahan umur. Respons tersebut diduga buah tomat mengandung komponen antioksidan seperti likopen,  $\beta$ -karoten dan vitamin C, yang dapat berfungsi sebagai pengikat dan peredam radikal bebas yang akan mengaktifasi kerusakan kolagen. Komponen antioksidan buah tomat diduga akan mengaktifasi peningkatan kolagen tipe1 ini. Peningkatan kolagen tipe-1 kemungkinan diakibatkan oleh peran likopen,  $\beta$ -karoten dan vitamin C. Peredaman radikal bebas di dalam inti sel

menyebabkan meningkatnya aktivator Protein-1 (AP1). Meningkatnya AP-1 inilah yang akan menurunkan kan ekspresi MMP-1 maupun MMP3.



## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESA

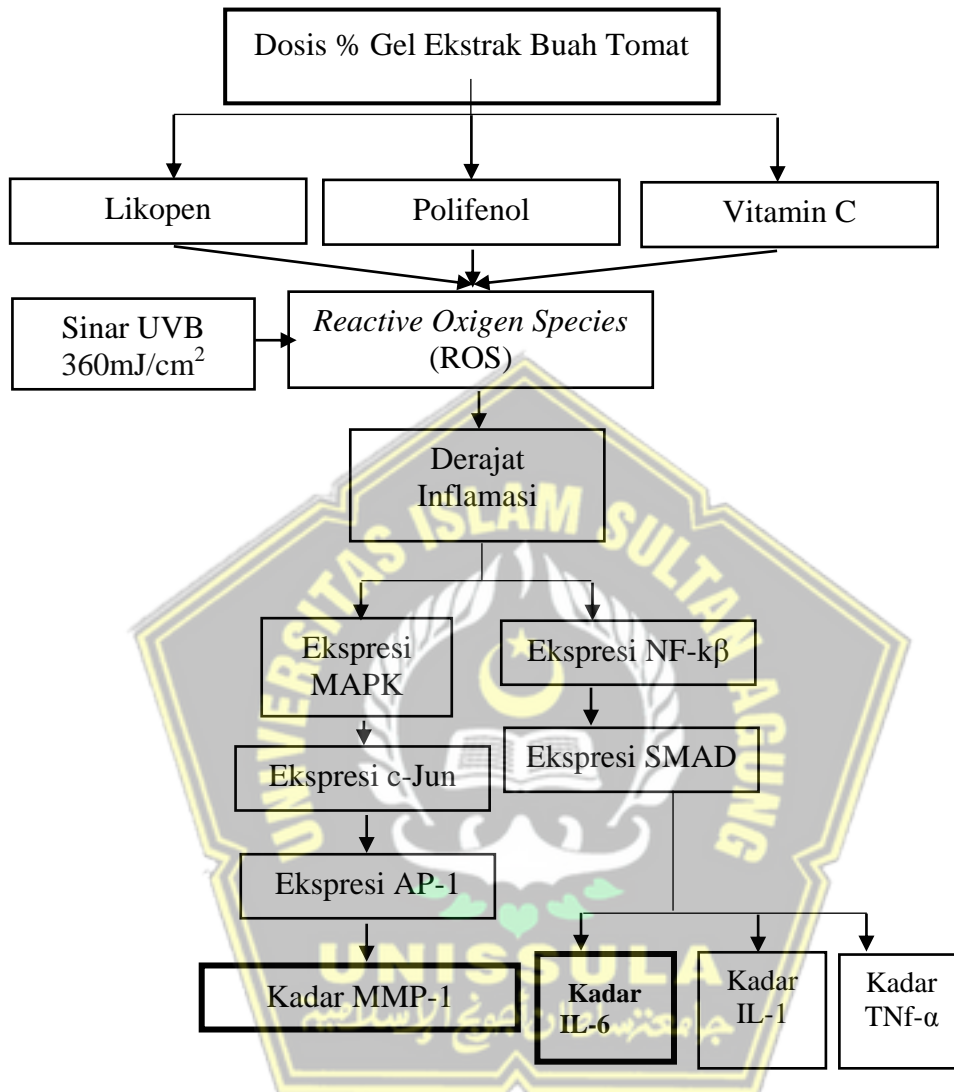
#### 3.1. Kerangka Teori

Paparan sinar UV-B merupakan faktor utama penuaan yaitu menginduksi peningkatan produksi ROS intrasel. ROS akan berperan sebagai perantara untuk mengaktivasi famili *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang berujung pada kerusakan genetik persisten. MAPK adalah famili Ser/Thr kinase yang tersusun atas *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), p38, dan c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase (JNK). ERK menstimulasi ekspresi c-Fos, sedangkan aktivasi p38 dan JNK krusial untuk ekspresi c-Jun. c-Jun akan bergabung dengan c-Fos untuk membentuk faktor transkripsi AP-1, yang memiliki peran esensial dalam regulasi transkripsi MMP-1, MMP-3, dan MMP-9. Dimana MMP-1 berperan mendegradasi kolagen. Sinar UVB juga akan mengaktifkan NF- $\kappa$ B yang akan mengaktifkan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, dan IL-8 sehingga pada akhirnya translokasi NF- $\kappa$ B pada nucleus akan mengaktifkan transkripsi sitokin inflamasi seperti IL-6. Aktivasi sitokin ini akan mempengaruhi proses inflamasi yang dapat mengakibatkan *photoaging*.

Buah tomat memiliki kandungan likopen,  $\beta$ -karoten dan vitamin C dengan berbagai dosis terbukti meningkatkan ekspresi kolagen tipe-1 dan pada tikus yang dibiarkan mengalami penambahan umur. Respons tersebut diduga buah tomat mengandung komponen antioksidan seperti likopen,  $\beta$ -



karoten dan vitamin C, yang dapat berfungsi sebagai pengikat dan peredam radikal bebas yang akan mengaktivasi kerusakan kolagen. Likopen melemahkan induksi  $TNF\alpha$  melalui jalur  $NF-\kappa B$  dan JNK yang dimediasi dalam makrofag, serta migrasi makrofag. Akibatnya, likopen menurunkan sitokin yang diinduksi makrofag, protein fase akut dan kadar mRNA kemokin dalam adiposit. Demikian pula, ekstrak tomat menekan peradangan dan produksi sitokin pro-inflamasi selama interaksi antara adiposit dan makrofag.<sup>50</sup> Komponen antioksidan buah tomat diduga akan mengaktivasi peningkatan kolagen tipe-1 ini. Peningkatan kolagen tipe-1 kemungkinan diakibatkan oleh peran likopen,  $\beta$ -karoten dan vitamin C dengan cara meredam radikal bebas. Peredaman radikal bebas di dalam inti sel menyebabkan meningkatnya aktivator Protein-1 (AP1). Meningkatnya AP-1 inilah yang akan menurunkan ekspresi MMP-1 maupun MMP3. Menurunnya kedua enzim tersebut mengakibatkan kolagen tipe-1 tidak mengalami kerusakan. Dengan demikian maka kolagen tipe-1 tidak mengalami penurunan.<sup>46</sup>



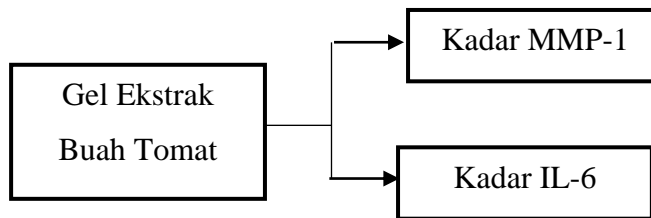
**Gambar 3.1.** Kerangka Teori

Keterangan :

→ : Menstimulus/Mempengaruhi

▭ : Variabel Terikat yang diteliti

### 3.2. Kerangka Konsep



**Gambar 3.2.** Kerangka Konsep

### 3.3. Hipotesa

Pemberian gel ekstrak buah tomat berpengaruh penurunan kadar MMP-1 dan kadar IL-6 pada Mencit BALB/c yang terpapar sinar UVB.

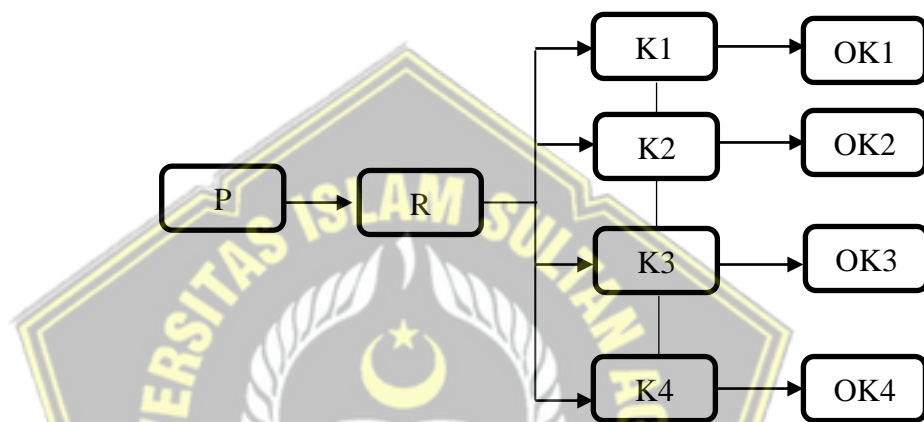


## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* terhadap hewan coba mencit BALB/c.



**Gambar 4.1.** Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- P : Populasi
- R : Random Sampling
- K1 : Kelompok kontrol normal yang diberi pakan *standard* tanpa diberi paparan sinar UV-B
- K2 : Kelompok yang diberi pakan *standard* dan diberi paparan sinar UV-B dengan pemberian *base gel*.
- K3 : Mencit dengan paparan sinar UVB dengan pemberian gel ekstrak buah tomat dosis 10%.
- K4 : Mencit dengan paparan sinar UVB dengan pemberian gel ekstrak buah tomat dosis 20%.
- OK1 : Observasi pada kelompok 1
- OK2 : Observasi pada kelompok 2
- OK3 : Observasi pada kelompok 3
- OK4 : Observasi pada kelompok 4

## 4.2. Populasi Penelitian

Populasi penelitian yaitu Mencit BALB/c, yang dipelihara dari *animal* SCCR Semarang. Mencit dipelihara di ruangan dengan ventilasi cukup, dengan suhu ruangan 28- 32°C di laboratorium. Mencit diadaptasikan selama 5 hari sebelum diberi perlakuan.

### 4.2.1. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel penelitian ini menggunakan cara *simple random sampling*. Mencit BALB/c betina sebanyak 24 ekor yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi 4 kelompok secara acak sederhana, yaitu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan.

### 4.2.2. Kriteria Inklusi

- a. Mencit sehat, bergerak aktif, makan dan minum cukup
- b. Secara makroskopis mencit tidak ada kelainan morfologi
- c. Jenis kelamin betina
- d. Usia 6-8 minggu
- e. Berat 25-35 gram

### 4.2.3. Kriteria *Drop Out*

Mencit sakit atau mati saat penelitian berlangsung.

### 4.2.4. Jumlah Sampel

Menurut WHO besar sampel berkelompok minimal 5 ekor dengan cadangan 10% (1 ekor) untuk menghindari *loss of follow*.<sup>51</sup>

Sampel dirandomisasi menggunakan cara *simple random sampling*, dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Jumlah keseluruhan sampel mencit yang digunakan dan dianalisa dalam penelitian ini sebanyak 24 ekor.

### **4.3. Variabel Penelitian**

#### **4.3.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian dosis gel Ekstrak Buah Tomat.

#### **4.3.2. Variabel Terikat**

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar MMP-1 dan kadar IL-6.

### **4.4. Definisi Operasional**

#### **4.4.1. Gel Ekstrak Buah Tomat (GEBT)**

Ekstrak buah tomat yang di ekstraksi dalam sediaan dosis gel 10% dan 20 % dibuat di Laboratorium SCCR Semarang yang diberikan secara topikal sebanyak 0,3g pada kelompok perlakuan dosis 10% (K3) dan 20% (K4) seluruh permukaan punggung mencit BALB/c yang sudah dicukur yang sebelumnya dipapar sinar UVB  $360\text{mJ}/\text{cm}^2$  dengan jarak  $1\text{mWatt}/\text{cm}^2$  dengan waktu 9 menit selama 5 hari.

Satuan : %

Skala : Ordinal



#### 4.4.2. Kadar MMP-1

Banyaknya MMP-1 di jaringan kulit hewan coba yang diukur dengan metode ELISA antibodi MMP-1 yang dinyatakan dalam satuan pg/ml menggunakan sampel jaringan kulit. Pengukuran kadar MMP-1 dilakukan di hari ke-6 dilakukan di Laboratorium SCCR Semarang.

Satuan : pg/mL

Skala : Rasio

#### 4.4.3. Kadar IL-6

Banyaknya IL-6 di jaringan hewan coba yang diukur menggunakan ELISA antibodi IL-6 yang dinyatakan dalam satuan pg/ml sampel diambil dari jaringan kulit. Pengukuran kadar IL-6 dilakukan pada hari ke-6 dilakukan di Laboratorium SCCR Semarang.

Satuan : pg/mL

Skala : Rasio

### 4.5. Alat dan Bahan Penelitian

#### 4.5.1. Alat

1. Alat yang digunakan untuk membuat gel ekstrak buah tomat, yaitu tempat penyimpanan steril, sendok kaca steril, *Vacuum dryer*, rotator evaporator, blender, dan labu erlemeyer.

2. Alat yang digunakan untuk pemeliharaan hewan coba mencit, yaitu kandang dengan kelengkapan tempat makanan dan minum, jarum 26G, spuit 1 cc, alat cukur, sarung tangan, tempat fiksasi, dan timbangan analitik.
3. Alat yang digunakan untuk pembuatan preparat, yaitu kaca *glass*, kaca penutup, pisau scalpel, pinset, talenan, saringan, *tissue*, *Freezer* (-20<sup>0</sup>C), *microtome*, *waterbath* 46<sup>0</sup>C, mesin *vacuum* dan mesin bloking.
4. Alat yang digunakan untuk ELISA, yaitu *assay plate*, mikropipet. Inkubator, tabung eppendorf, vorteks.

#### 4.5.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari :

1. Bahan gel dasar
2. Gel ekstrak buah tomat dengan dosis 10 %; 20 %
3. Lampu UV-B tipe *Narrowband* TL- 20W/01

Sinar UV-B adalah jumlah intensitas sinar UV-B yang diberikan berasal dari mesin sinar UV-B tipe *narrowband* TL- 20W/01.

Alat ini memancarkan sinar UV-B dengan daya 20 watt, dengan “01” menunjukkan bahwa lampu ini memiliki suhu warna yang terang. Paparan sinar UV-B diberikan selama 5 hari. Dosis paparan sinar UV B diberikan sebanyak 1 MED dan setiap paparan diberikan selama 9 menit dengan jarak penyinaran 1mWatt/cm<sup>2</sup>.<sup>45</sup>

4. Pengukur dosis radiasi (Dosimetri)
5. *Standard solution*
6. *Assay diluent A dan B*
7. *Wash buffer concentrate*
8. *Substrate solution A dan B*
9. *Stop solution*
10. *Plate sealer*
11. *Distilled water*

#### **4.6. Cara Penelitian**

##### **4.6.1. Perolehan *Ethical Clearance***

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan No.210/VI/2024/Komisi Bioetik

##### **4.6.2. Pembuatan Ekstrak Buah Tomat**

Buah tomat  $\pm 500$ gram dipotong menjadi bagian kecil, dikeringkan pada suhu  $50 - 60^{\circ}\text{C}$  dan dihaluskan menjadi bubuk kering. Kemudian bubuk kering diekstraksi melalui proses maserasi menggunakan etanol 70% selama 72 jam kemudian disaring dan filtrat tersebut ditampung, residu kemudian dimaserasi kembali dengan metode yang sama. Kandungan etanol diuapkan menggunakan *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kental. Kandungan ekstrak divalidasi dengan mengukur senyawa metabolit

sekunder secara kualitatif dengan reaksi tetes yaitu pengukuran flavonoid, alkaloid, terpenoid, tannin, saponin, dan steroid. Ekstrak kental yang diperoleh kemudian disimpan dalam suhu 2-8°C.

#### 4.6.3. Penetapan Dosis

Sebelum dilakukan penelitian, terlebih dahulu ditentukan dosis yang akan digunakan untuk penelitian. Penelitian sebelumnya konsentrasi 10% ekstrak buah tomat bersifat *photoprotection*, sediaan gel dipilih karena dapat meningkatkan efektivitas dan kenyamanan dalam penggunaannya.<sup>17</sup> Penelitian ini menggunakan dosis 10% dan 20% pada pemberian gel ekstrak buah tomat karena terdapat beberapa penelitian terdahulu menggunakan dosis tersebut dengan variasi yang berbeda-beda.<sup>52</sup>

#### 4.6.4. Pembuatan Sediaan Gel

Menurut Pratiwi *et al.*, (2023) prosedur pembuatan gel sebagai berikut:<sup>53</sup>

Karbopol 940 didispersikan ke dalam 30 ml air pada suhu (70°C) hingga mengembang dan diaduk sampai berbentuk gel selanjutnya di diamkan. Selama 24 jam untuk memperoleh karbopol yang larut sempurna. Ditambahkan TEA sedikit demi sedikit.

Metil paraben dilarutkan dalam propilen glikol hingga tercampur lalu campuran tersebut dimasukkan ke dalam basis gel sedikit demi sedikit sambil terus diaduk.<sup>53</sup>

Ekstrak buah tomat ditambahkan kedalam gel sesuai konsentrasi yang diinginkan dan diaduk hingga homogen.

Aquades ditambahkan hingga sediaan gel mencapai 100 gram sambil terus diaduk dan dikemas dalam tube yang tertutup rapat.

#### 4.6.5. Pembagian Kelompok

Kelompok perlakuan dibagi menjadi 4 dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor sampel.

1. Kelompok I: Mencit Sehat (tidak mendapatkan paparan apapun).
2. Kelompok II: Kelompok Kontrol (Kontrol Negatif, mencit dipapar UV-B dengan pemberian *base gel* secara topikal)
3. Kelompok III: Kelompok perlakuan 1 (Perlakuan 1, mencit dipapar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah tomat 10% secara topikal)
4. Kelompok IV: kelompok perlakuan 2 (Perlakuan 2, mencit dipapar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah tomat 20% secara topikal)

#### 4.6.6. Penyinaran UV-B pada subyek penelitian

Penyinaran UV-B menginduksi terjadinya *photoaging* ditandai awal dengan kulit terlihat *erymatouse* pada area yang dipapar sinar

UVB dan tampak kerutan yang semakin dalam. Berikut tahapannya yaitu;

1. Mencit babl/c yang sudah diadaptasi 5 hari  
Bulu pada bagian punggung dicukur dengan ukuran 2 x 3 cm
2. Punggung mencit disinari UV-B dengan jarak 1mWatt/cm<sup>2</sup> cm dengan *minimal erythema dose* (1 MED 360mJ/cm<sup>2</sup>) selama 9 menit 1x sehari selama 5 hari
3. Punggung mencit selanjutnya diberi gel ekstrak buah tomat dilakukan pada jam yang sama setiap pukul 10 pagi satu kali sehari selama 5 hari.
4. Kelompok kontrol negatif di beri basis gel satu kali sehari selama 5 hari setelah dilakukan penyinaran UV-B.
5. kelompok perlakuan 1 dan 2 diberikan gel ekstrak tomat dosis 10% dan 20% satu kali sehari selama 5 hari setelah dilakukan penyinaran UV-B.

#### 4.6.7. Prosedur pemeriksaan MMP-1 dan IL-6

1. Pembuatan Standar: Persiapan standar yang mengandung kadar yang diketahui dari MMP-1 dan IL-6 untuk membuat kurva standar
2. *Blocking* (Blokir): Tahap untuk mencegah ikatan nonspesifik dengan menuntun sisa-sisa area kosong pada mikrotiter plate.



3. Pemberian Sampel dan Kontrol: Penambahan sampel (serum, plasma, atau supernatan sel) yang akan diuji, serta kontrol positif dan negatif.
4. Inkubasi: Inkubasi *plate* sehingga MMP-1 dan IL-6 dari sampel dan standar tertangkap oleh antibodi yang terdapat pada *plate*.
5. *Washing*: Membersihkan mikrotiter plate dari zat-zat yang tidak terikat.
6. Pemberian Antibodi Deteksi (*Detection Antibody*): Menambahkan antibodi deteksi spesifik terhadap MMP-1 dan IL-6 yang terikat target.
7. Penambahan Enzim Konjugat: Menambahkan enzim yang terikat pada antibodi deteksi.
8. Pemberian Substrat: Penambahan substrat enzimatis yang akan menghasilkan sinyal berwarna.
9. Pemberhentian Reaksi dan Pembacaan: Reaksi dihentikan dan intensitas warna diukur dengan spektrofotometer.
10. Analisa Data: Hasil absorbansi diplot pada kurva standar untuk menentukan kadar MMP-1 dan IL-6 dalam sampel.

#### **4.6.8. Cara Penelitian dilakukan sebagai berikut:**

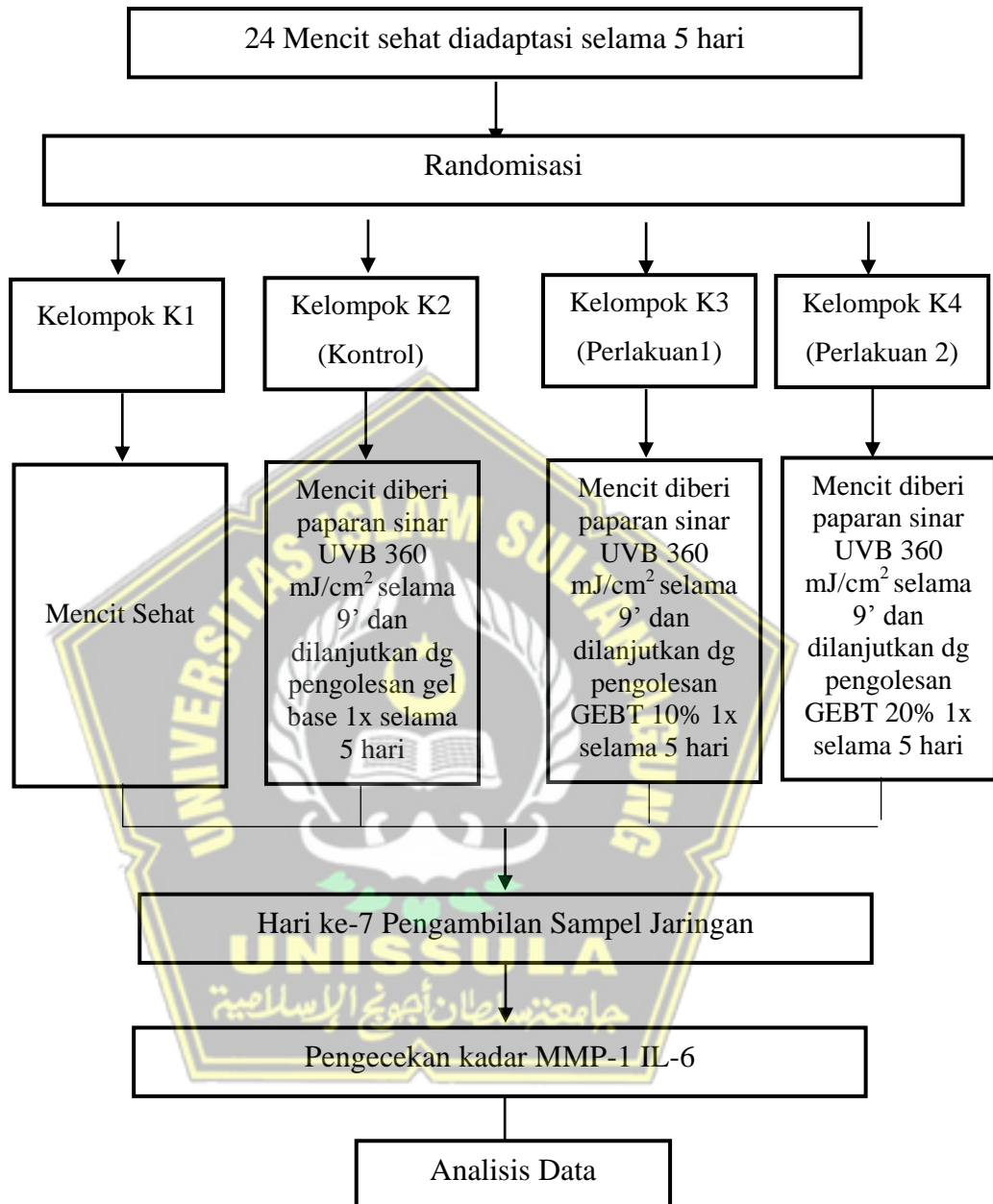
1. Sejumlah 24 ekor mencit betina *strain* BALB/C usia 6-8 minggu dengan berat 18–35 gram yang telah diadaptasi selama 5 hari disiapkan.
2. Kemudian cukur punggung mencit seluas 2x3 cm

3. Penyinaran dilakukan pada area punggung mencit dengan sinar UV-B dengan dosis minimal 1 MED dengan jarak  $1\text{mWatt/cm}^2$  selama 9 menit.
4. Perlakuan diberikan pada kelompok mencit (setiap kelompok 6 mencit), kontrol negatif: tidak diberikan perlakuan; kontrol positif: diolesi basis gel pada area yang dicukur, perlakuan 1: diolesi gel ekstrak buah tomat 10%, perlakuan 2: di olesi gel ekstrak buah tomat 20%, dan
5. Setelah hari ke-5, istirahatkan mencit
6. Periksa kadar MMP-1 dan kadar IL-6
7. Siapkan reagen dan larutan untuk ELISA
8. Lakukan pengenceran *standard solution* 120  $\mu\text{L}$  ke dalam *standard diluent* 120  $\mu\text{L}$  .
9. Lakukan pengenceran *wash buffer concentrate* 15 mL ke dalam *distilled water* 300 mL
10. Tambahkan 50  $\mu\text{L}$  *standard* ke masing-masing *plate*
11. Tambahkan 40  $\mu\text{L}$  sampel ke *plate*
12. Tutup *well* menggunakan *sealer*
13. Inkubasi selama 60 menit pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$
14. Buka *sealer*, cuci *well* sebanyak 3 kali dengan *wash buffer*
15. Tambahkan 50  $\mu\text{L}$  *substrate solution A* dan 50  $\mu\text{L}$  *substrate solution B* ke masing-masing *well*
16. Inkubasi selama 10 menit pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$

17. Tambahkan 50  $\mu\text{L}$  *stop solution* ke masing-masing *well*
18. Baca hasil absorbansi menggunakan *ELISA Reader* pada panjang gelombang 450 nm dalam 10 menit setelah penambahan *stop solution*.



#### 4.7. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

#### 4.8. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR) Semarang. Pemeliharaan hewan coba dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR) Semarang. Pembuatan gel ekstrak buah tomat dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR) Semarang.

#### 4.9. Analisa Data

Hasil data kadar MMP-1 dan IL-6 pada penelitian dilakukan uji statistik deskriptif yang dilanjutkan dengan normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji Homogenitas data dengan uji *Lavene*. Karena data yang dihasilkan normal dan homogen ( $P > 0,05$ ), maka dilakukan uji *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui dosis yang paling berpengaruh antar tiap kelompok perlakuan. Pengolahan analisis data ini menggunakan aplikasi SPSS series 26.0.

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian Gel Ekstrak Buah Tomat (GEBT) terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) Dan *Interleukin-6* (IL-6) pada mencit yang dipapar UVB secara akut. Penelitian eksperimental In Vivo dilakukan di bulan Juni tanggal 20 – 26 tahun 2024 di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR) Indonesia, Semarang, Jawa Tengah. Tujuan umum penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak buah tomat (GEBT) terhadap terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang terpapar sinar UVB. Penelitian ini menggunakan mencit Balb/c betina sebagai subjek penelitian. Jumlah mencit yang digunakan adalah 24 ekor mencit sesuai rumus *Federer*. Mencit pada penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, yaitu mencit sehat (*K1*), mencit model dengan *gel base* (*K2*), mencit model dengan GEBT 10% (*K3*), dan mencit model dengan GEBT 20% (*K4*). GEBT dibuat dari buah tomat yang sudah dijadikan bubuk kering kemudian diekstraksi melalui proses maserasi menggunakan etanol 70% selama 72 jam. Hasil skrining fitokimia pada buah tomat (*Solanum lycopersicum L*) menggunakan *UV-Vis spectrophotometry* pada total flavonoid didapatkan hasil  $154,16 \pm 0,55\%$  b/b dan pada total *phenolic* didapatkan hasil  $26,64 \pm 0,68\%$  b/

#### 5.1. Hasil Penelitian

##### 5.1.1. Interpretasi MMP-1

Penelitian Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Buah Tomat (GEBT) terhadap Kadar *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) pada



Mencit yang Terpapar UVB akut telah dilakukan selama 7 hari dengan jumlah hewan coba sebanyak 24 ekor. Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 5.1.

**Tabel 5.1. Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar MMP-1**

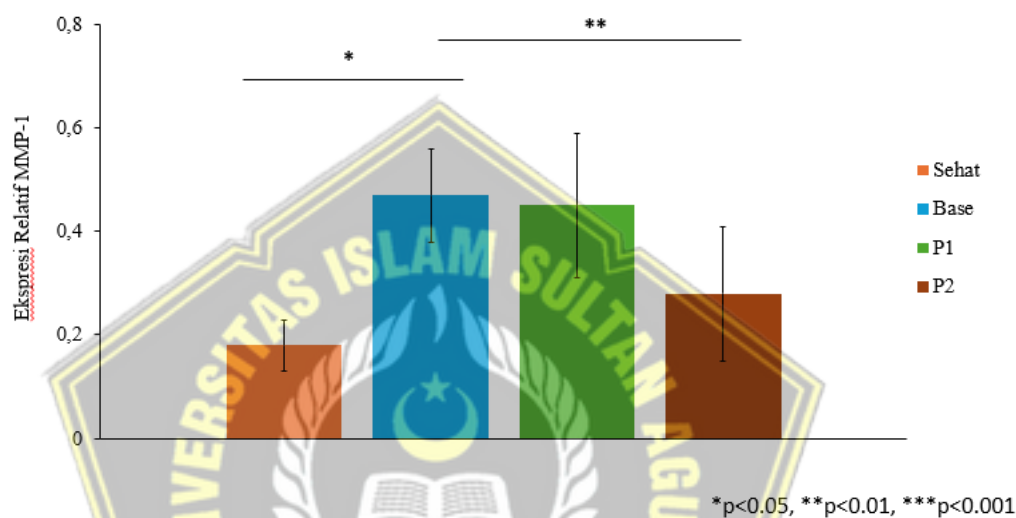
Variabel	Kelompok				Sig.(p)
	K1 N=6	K2 N=6	K3 N=6	K4 N=6	
<b>Kadar MMP-1 (pg/mL)</b>					
Mean	0,180	0,470	0,450	0,284	
Std.deviasi	0,056	0,096	0,140	0,134	
<i>Shapiro Wilk</i>	0,505*	0,830*	0,887*	0,877*	
<i>Levene Test</i>					0,229**
<i>One Way Anova</i>					0,000***
<b>Keterangan:</b> *Normal $p>0,05$ **Homogen $p>0,05$ ***Signifikan $p<0,05$					

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa rerata kadar MMP-1 tertinggi pada kelompok K2 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan pemberian *base gel* secara topikal (0,470). Kemudian diikuti oleh kelompok K3 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah tomat 10% secara topikal (0,450), lalu kelompok K4 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah tomat 20% secara topikal (0,284). Kelompok K1 memperoleh kadar MMP-1 terendah (0,180) yaitu pada kelompok mencit sehat. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna semua kelompok dengan nilai p-value 0,000 ( $p<0,05$ ). Kemudian perbedaan kadar MMP-1 antar 2 kelompok diketahui dengan uji *Pos Hoc LSD* seperti yang disajikan di tabel 5.2.

**Tabel 5.2. Perbedaan Kadar MMP-1 Antar 2 Kelompok**

Kelompok	<i>p-Value</i>
K1 vs K2	0,000*
K1 vs K3	0,000*
K1 vs K4	0,122
K2 vs K3	0,767
K2 vs K4	0,009*
K3 vs K4	0,018*

\*Uji *Pos Hoc* LSD dengan nilai signifikan  $p < 0.05$

**Gambar 5.1 . Grafik Rerata kadar MMP-1**

Hasil Uji *Pos Hoc* LSD menunjukkan kadar MMP-1 pada kelompok K1 terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K2 ( $p=0,000$ ), Kelompok K1 juga terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K3 ( $p=0,000$ ). Sedangkan pada kelompok K1 tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kelompok K4 ( $p=0,122$ ), dan kelompok K2 juga tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K3 ( $p=0,767$ ). Kemudian kelompok K2 terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K4 ( $p=0,009$ ), dan kelompok K3 juga terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K4 ( $p=0,018$ ). Berdasarkan data tersebut disimpulkan

bahwa pemberian gel ekstrak buah tomat (GEBT) dosis 10% dan 20% berpengaruh signifikan terhadap kadar MMP-1.

### 5.1.2. Interpretasi IL-6

Penelitian Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Buah Tomat (GEBT) terhadap Kadar *Interleukin-6* IL-6) pada Mencit yang Terpapar UVB akut telah dilakukan selama 6 hari dengan jumlah hewan coba sebanyak 24 ekor. Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 5.3.

**Tabel 5.3. Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas pada Kadar IL-6**

Variabel	Kelompok				Sig.(p)
	K1 N=6	K2 N=6	K3 N=6	K4 N=6	
<b>Kadar IL-6 (pg/mL)</b>					
Mean	15,59	28,44	23,66	12,88	
Std.deviasi	5,93	6,64	10,15	7,41	
<i>Shapiro Wilk</i>	0,181*	0,485*	0,541*	0,957*	
<i>Levene Test</i>					0,408**
<i>One Way Anova</i>					0,000***
<b>Keterangan:</b>	*Normal $p>0,05$ **Homogen $p>0,05$ ***Signifikan $p<0,05$				

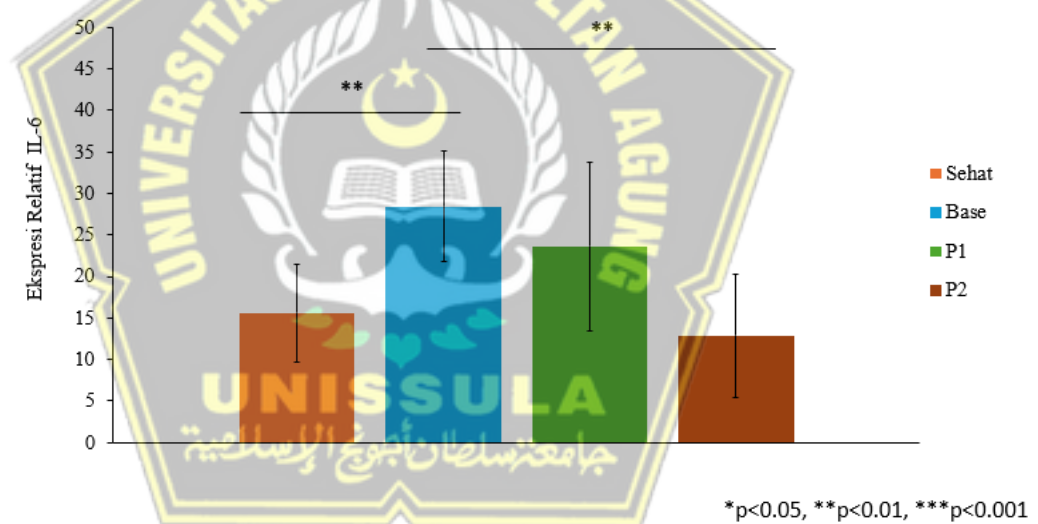
Rerata kadar IL-6 tertinggi pada tabel 5.1 yaitu pada kelompok K2 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan pemberian *base gel* secara topikal (28,44). Kelompok perlakuan K3 Kemudian diikuti oleh kelompok K3 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah tomat 10% secara topikal (23,66), lalu kelompok K1 yaitu mencit sehat (15,59). Kelompok K4 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah tomat 20% secara topikal didapati rerata terendah (12,88). Hasil uji *One Way*

*Anova* menunjukkan perbedaan bermakna semua kelompok dengan nilai *p*-value 0,000 ( $p < 0,05$ ). Kemudian perbedaan kadar IL-6 antar 2 kelompok diketahui dengan uji *Pos Hoc LSD* seperti yang disajikan di tabel 5.4.

**Tabel 5.4. Perbedaan Kadar IL-6 Antar 2 Kelompok**

Kelompok	<i>p</i> -Value
K1 vs K2	0,009*
K1 vs K3	0.085
K1 vs K4	0,584
K2 vs K3	0,294
K2 vs K4	0,002*
K3 vs K4	0,025*

\*Uji *Pos Hoc LSD* dengan nilai signifikan  $p < 0.05$



**Gambar 5.2.** Gambar Grafik Rerata kadar IL-6

Hasil Uji *Pos Hoc LSD* menunjukkan kadar IL-6 pada kelompok K1 terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K2 ( $p=0,009$ ). Sedangkan kelompok K1 tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K3 ( $p=0.085$ ), pada kelompok K1 juga tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kelompok K4

( $p=0,584$ ), dan kelompok K2 juga tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K3 ( $p=0,294$ ). Kemudian kelompok K2 terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K4 ( $p=0,002$ ), dan kelompok K3 juga terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok K4 ( $p=0,025$ ). Berdasarkan data tersebut disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak buah tomat (GEBT) dosis 10% dan 20% berpengaruh signifikan terhadap kadar IL-6.

## 5.2. Pembahasan

Menurut hasil rerata data penelitian ini menyatakan bahwa rerata kadar MMP-1 paling tinggi didapatkan pada kelompok K2, kemudian kelompok K3, dan diikuti dengan kelompok K4 dan K1. Hal tersebut mungkin dikarenakan sama dengan penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa pemberian ekstrak buah tomat secara oral menimbulkan efek peningkatan ekspresi kolagen tipe-1 dan penurunan MMP-1 dan MMP3 pada kulit tikus yang mengalami perubahan umur dari 4 sampai dengan 7 bulan.<sup>54</sup> Collins dkk. menilai efek kombinasi karotenoid dan polifenol ekstrak tomat dengan ekstrak rosemary terhadap respon sel kulit terhadap iradiasi UV. Hasilnya menunjukkan bahwa karotenoid dan polifenol bekerja secara sinergi dan kombinasi senyawa ini lebih efektif dalam menyeimbangkan kerusakan sel kulit akibat sinar UV dibandingkan menggunakannya secara terpisah.<sup>55</sup> Vitamin C adalah senyawa lain yang ditemukan dalam tomat yang berkontribusi terhadap modulasi kekebalan tubuh. Penelitian lain juga mengatakan bahwa ketika dioleskan, diketahui

secara aktif diserap oleh sel-sel kulit epidermis dan dermal menggunakan isoform transporter vitamin C yang bergantung pada natrium.<sup>56</sup> Sel-sel ini terlibat dalam produksi serat kolagen dan oleh karena itu penting untuk fungsi kulit sebagai penghalang terhadap pathogen.

Sinar ultraviolet (UV) merupakan komponen utama yang dipancarkan oleh sinar matahari. Paparan sinar UV yang berlebihan dapat memberikan efek negatif pada kulit. Paparan sinar UV yang berlebihan menginduksi terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam kulit yang menyebabkan stres oksidatif bila jumlah ROS tersebut melebihi kemampuan pertahanan antioksidan dalam sel kulit. Buah tomat mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi karena mengandung senyawa likopen, flavonoid dan vitamin C yang dapat menghambat proses oksidasi yang dapat menyebabkan penyakit kronis dan degeneratif. Kemampuan likopen dalam mengendalikan radikal bebas 100 kali lebih efisien daripada Vitamin E dan 12.500 kali lebih efektif daripada glutathione.<sup>57</sup> Likopen pada tomat merupakan antioksidan yang memiliki kemampuan untuk mencegah radikal bebas merusak sel yang disebabkan oleh ROS) yang dapat mengganggu reaksi oksidatif dalam metabolisme tubuh dan meningkatkan potensi antioksidan sehingga mampu mengeliminasi radikal bebas yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada lipid, lipoprotein, dan DNA.<sup>58</sup> Kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan kadar MMP-1 dan IL-6 pada K3.



Proses *photoaging* melibatkan serangkaian perubahan kompleks pada kulit sebagai respons terhadap paparan sinar UV.<sup>59,60</sup> Paparan sinar UV pada area kulit dapat menyebabkan kerusakan pada DNA yang meningkatkan pembentukan senyawa *reactive oxygen species* (ROS) sehingga meningkatkan stres oksidatif.<sup>55</sup> Pembentukan ROS berujung pada aktivasi NF- $\kappa$ B sel imun lokal yang menyebabkan terjadinya inflamasi ditandai dengan adanya peningkatan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 di area kulit.<sup>3,61</sup> Inflamasi yang memicu produksi oleh IL-6 dapat menyebabkan menarik sel imun lain seperti neutrophil dan juga sel monosit untuk datang ke area yang terpapar UVB.<sup>57,58</sup> Sel-sel imun tersebut memproduksi berbagai molekul litik, termasuk MMP-1 pada jaringan kulit dan menjadi faktor pendorong utama dalam proses degradasi matriks ekstraseluler (MES) sehingga memicu perkembangan *photoaging*.<sup>57,59</sup>

Kemudian hasil rerata kadar IL-6 adalah paling tinggi pada kelompok K2, kemudian kelompok K3, dan diikuti kelompok K1 dan kelompok K4 paling rendah. Hal tersebut serupa dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa kandungan carotenoid dan likopen pada buah tomat dapat mengontrol stres oksidatif dan peradangan dalam produksi IL-10 dan penghambatan IL-6.<sup>64</sup> Akumulasi radikal bebas dalam tubuh akan menghasilkan suatu keadaan yang disebut sebagai stress oksidatif yang dihasilkan dari ketidakseimbangan *reactive oxygen species* (ROS) dalam sel. *Reactive oxygen species* (ROS) dapat ekspresi gen sitokin pro- dan anti-inflamasi. Penelitian lain telah menunjukkan bahwa likopen akan

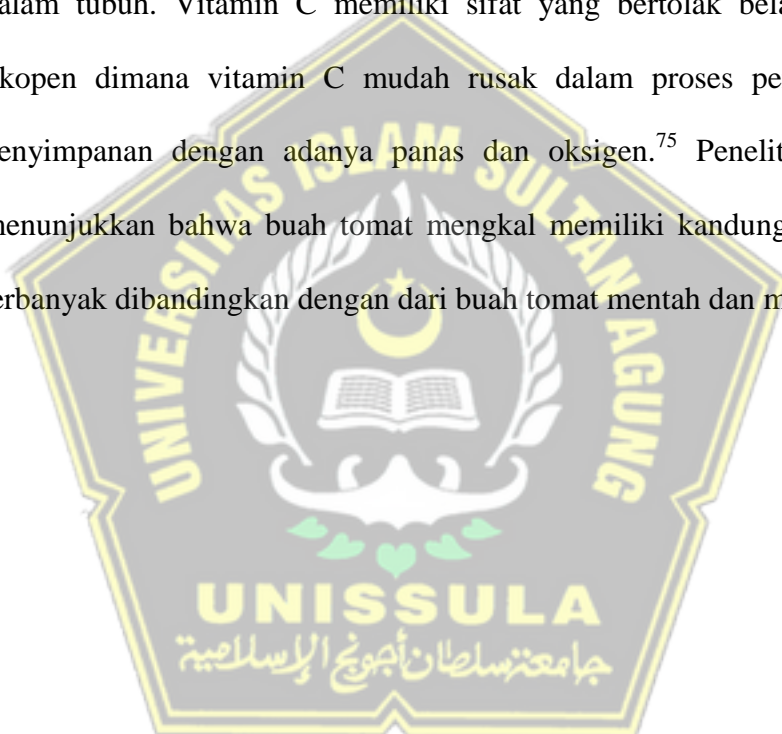
menghambat aktivasi tersebut. Likopen akan menghambat sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-  $\alpha$ ), *interleukin-6* (IL-6), dan *interleukin-8* (IL-8) yang akan meningkatkan respon inflamasi.<sup>65</sup> Penelitian yang telah lalu juga mengatakan bahwa penurunan ROS disebabkan oleh penghambatan jalur NF- $\kappa$ B yang mengarah pada pengurangan generasi sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-6.<sup>66</sup>

Hasil penelitian ini membuktikan perbedaan signifikan kadar MMP-1 terhadap kelompok K2 dibandingkan dengan kelompok K4, dan perbedaan signifikan pada kelompok K3 dibandingkan K4. Hal menunjukkan bahwa kandungan dosis gel ekstrak buah tomat (GEBT) mampu menekan inflamasi. Tomat kaya akan berbagai nutrisi, termasuk vitamin (C dan E), mineral (kalium), protein, karotenoid (likopen dan  $\beta$ -karoten), pitosterol ( $\beta$ -sitosterol, campesterol, dan stigmasterol), dan senyawa fenolik (kaempferol, quercetin, lutein, asam ferulic, asam klorogenat, dan asam caffeic).<sup>67,68</sup> Senyawa ini, terutama antioksidan, memiliki dampak yang cukup besar pada kondisi kulit dan dapat mencegah penuaan dan *photoaging*. Sejumlah penelitian telah menyoroti likopen sebagai antioksidan kuat. Ini melindungi kulit terhadap efek berbahaya dari radiasi UV, mengurangi peradangan, mencegah kerusakan DNA, dan bahkan mengurangi jumlah tumor.<sup>69</sup> Penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menatakan bahwa pemberian ekstrak buah tomat menimbulkan efek peningkatan ekspresi kolagen tipe-1 dan penurunan MMP-1 dan MMP3 pada kulit tikus yang mengalami perubahan umur dari 4 sampai dengan 7 bulan.<sup>70</sup>

Hasil penelitian ini juga membuktikan perbedaan signifikan kadar IL-6 terhadap kelompok K2 dibandingkan dengan kelompok K4, dan perbedaan signifikan pada kelompok K3 dibandingkan K4. Hal tersebut menunjukkan bahwa kandungan dosis GEBT mampu meredakan peradangan akibat paparan UVB akut. Kandungan likopen dalam buah tomat memiliki peran protektif dalam peradangan yang diinduksi  $\beta$ -amiloid.  $\beta$ -amiloid meningkatkan kadar IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 serum, dan mengatur ekspresi NF- $\kappa$ B p65 mRNA, TLR4 dan protein.<sup>71</sup> Hal tersebut serupa dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa, likopen telah diselidiki dalam dosis yang berbeda (yaitu, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, 10,0 dan 25  $\mu$ M) untuk pencegahan peradangan akibat. Likopen menghambat peningkatan konsentrasi interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan interleukin-10.<sup>72</sup> Penelitian terdahulu menyatakan bahwa Kandungan likopen pada buah tomat muda warna hijau sebesar 25  $\mu$ g/100 g, tomat matang warna hijau 100  $\mu$ g/100 g, tomat kuning 370  $\mu$ g/100 g, tomat merah 4600  $\mu$ g/100 g, dan buah tomat merah kelewat masak 7050  $\mu$ g/100 g.<sup>73</sup> Penelitian lain juga membuktikan bahwa jika kemampuan untuk melawan stres oksidatif menurun, mengakibatkan peningkatan Interleukin 6 (IL-6), bertindak sebagai mediator pro-inflamasi yang dilepaskan pada saat peradangan. Blokade pensinyalan IL-6 telah terbukti efektif dalam mengobati kondisi yang ditandai dengan peradangan kronis.<sup>74</sup> Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan menjelaskan bahwa gel ekstrak buah tomat dapat berperan dalam penurunan

konsentrasi IL-6 dan MMP-1 melalui penghambatan jalur MAPK dan jalur inflamasi.

Keterbatasan penelitian ini tidak dilakukan analisis kadar likopen dan vitamin C pada Gel Ekstrak Buah Tomat sehingga tidak mengetahui kandungan fitokimia kadar likopen. Namun menurut penelitian terdahulu menyatakan bahwa vitamin C yang berfungsi dalam reaksi oksidasi-reduksi dalam tubuh. Vitamin C memiliki sifat yang bertolak belakang dengan likopen dimana vitamin C mudah rusak dalam proses pengolahan dan penyimpanan dengan adanya panas dan oksigen.<sup>75</sup> Penelitian lain juga menunjukkan bahwa buah tomat mengkal memiliki kandungan vitamin C terbanyak dibandingkan dengan dari buah tomat mentah dan matang.<sup>76</sup>



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh Gel Ekstrak Buah Tomat (GEBT) terhadap penurunan kadar IL-6 dan MMP-1 pada mencit betina BALB/c yang dipapar UV-B akut, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak buah tomat terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang dipapar sinar UVB akut.
2. Kadar MMP-1 dan kadar IL-6 jaringan kulit mencit yang tidak dipapar sinar UVB 0.180pg/ml dan 15.59pg/ml
3. Rerata kadar MMP-1 dan kadar IL-6 jaringan kulit mencit yang dipapar sinar UVB akut dengan pengolesan base gel 0.470pg/ml dan 28.44pg/ml/
4. Kadar MMP-1 dan kadar IL-6 jaringan kulit mencit yang dipapar sinar UVB dan diolesi gel ekstrak buah tomat 10% sebanyak 0.450pg/ml dan 23.66pg/ml dan gel ekstrak buah tomat 20% sebanyak 0.284pg/ml dan 12.88pg/ml.
5. Adanya perbedaan yang signifikan kadar MMP-1 dan IL-6 antar kelompok perlakuan dengan kelompok control, dimana dosis GEBT konsentrasi 20% lebih direkomendasikan daripada dosis 10%.

## 6.2. Saran

Studi yang akan datang diharapkan mengukur kadar isoflavon protein, kadar likopen dan kadar vitamin C yang Ada dalam Gel Ekstrak Buah Tomat (GEBT) dan membandingkan pengaruh masing-masing protein terhadap ekspresi c-jun dan c-fos yang memediasi pembentukan MMP-1.





## DAFTAR PUSTAKA

1. Azyyati Adzhani, Fitrianti Darusman, Ratih Aryani. Kajian Efek Radiasi Ultraviolet terhadap Kulit. *Bandung Conference Series: Pharmacy*. 2022;2(2):106-112. doi:10.29313/bcsp.v2i2.3551
2. Shin J, Kim J eun, Pak K ju, *et al.* A Combination of Soybean and Haematococcus Extract Alleviates Ultraviolet B-Induced Photoaging. *International Journal Molecular science*. 2017;18(682):13. doi:10.3390/ijms18030682
3. Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/ijms22083974
4. Maghfiroh K. Gambaran Pengetahuan Masyarakat Di Desa Pendawa Kecamatan Lebaksiu Terhadap Penggunaan Sunscreen. Published online 2020:1-71.
5. Norliani N, Mislan M, Wardani PS, Putri ER. Analysis of Skin Protection from the Dangers of Sun Exposure Using Color Variations and Types of Cotton Fabrics. *Jurnal Fisika Flux: Jurnal Ilmiah Fisika FMIPA Universitas Lambung Mangkurat*. 2023;20(1):31. doi:10.20527/flux.v20i1.15172
6. Saputra IB, Furqaani AR, Hikmawati D. Kajian Lama Paparan Radiasi Ultraviolet (UV) sebagai Faktor Risiko Melasma. *UNISBA*. 2021;7(1):167-169.
7. Purwaningsih S, Salamah E, Adnin MN. Photoprotective Effect Of Sunscreen Cream With Addition Of Carrageenan And Black Mangrove Fruit (*Rhizophora mucronata Lamk.*). *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kelautan Tropis*. 2015;7(1):1-14. doi:10.29244/jitkt.v7i1.9819
8. Ade Indrawan I, Suwondo A, Lestantyo D. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Dermatitis Kontak Iritan Pada Pekerja Bagian Premix Di PT. X Cirebon. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (Undip)*. 2014;2(2):110-118. doi:10.14710/jkm.v2i2.6385

9. Junnaeni, Mahati E, Maharani N. Ekstrak Tomat (*Lycopersicon Esculentum Mill.*) Menurunkan Kadar Glutation Darah Tikus Wistar Hiperurisemia. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2019;8(2):758-767.
10. Yusuf M, Al-Gizar MR, Rorrong YYA, *et al.* Percobaan Memahami Perawatan Dan Kesejahteraan Hewan Percobaan. *Jurusan Biologi FMIPA Prgram Studi Biologi*. Published online 2022:1-109.
11. Farmasi F, Mada UG, Kedokteran F, Masyarakat K, Mada UG. Optimasi Carbomer , Propilen Glikol , dan Trietanolamin Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Optimization of Carbomer , Propilen Glycol , and Triethanolamine on. 2020;16(2):111-118. doi:10.22146/farmaseutik.v16i2.45666
12. Álvarez-Román R, Silva-Flores PG, Galindo-Rodríguez SA, Huerta-Heredia AA, Vilegas W, Paniagua-Vega D. Moisturizing and antioxidant evaluation of Moringa oleifera leaf extract in topical formulations by biophysical techniques. *South African Journal of Botany*. 2020;129:404-411. doi:10.1016/j.sajb.2019.10.011
13. Lin LC, Yang JT, Weng HH, Hsiao CT, Lai SL, Fann WC. Predictors of early clinical deterioration after acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2011;29(6):577-581. doi:10.1016/j.ajem.2009.12.019
14. Maong R, Rorong JA, Fatimah F. Aktivitas Ekstrak Buah Tomat (*Lycopersicum esculentum Mill*) Sebagai Penstabil Oksigen Singlet Dalam Reaksi Fotooksidasi Asam Linoleat. *Jurnal MIPA*. 2015;4(2):60. doi:10.35799/jm.5.1.2016.12288
15. Rauf A, Ningsi S, Nurdin H. potensi penghambatan tirosinase ekstrak etanol daun tomat (*Lycopersicon esculentum Mill, var. pyriforme Alef*). Published online 2016.
16. Kim BS, Gaul C, Paul NE, *et al.* The effect of lipoaspirates on human keratinocytes. *Aesthet Surg J*. 2016;36(8):941-951. doi:10.1093/asj/sjw049
17. Setiani I, Endriyatno NC. Formulasi Gel Ekstrak Buah Tomat (*Solanum lycopersicum L.*) dengan Variasi Konsentrasi HPMC serta Uji Fisiknya.

- Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*. 2023;3(3):2775-3670. doi:10.37311/ijpe.v3i3.21186
18. Dai M, Subagiada K, Natalisanto AI. Menentukan Intensitas Radiasi UV yang Diterima Pekerja Pengelasan dengan Titik Area Mata, Siku, dan Betis. *Progressive Physics Journal*. 2021;2(1):1. doi:10.30872/ppj.v2i1.736
  19. Pil Y, Ho J, Gyun H, *et al.* Cultivated ginseng suppresses ultraviolet B – induced collagenase activation via mitogen-activated protein kinases and nuclear factor  $\kappa$  B / activator protein-1 – dependent signaling in human dermal fibroblasts ☆. *Nutrition Research*. 2012;32(6):428-438. doi:10.1016/j.nutres.2012.04.005
  20. Susilawati IDA. Sumber Reactive Oxygen Species (ROS) Vaskular (Review: Vascular sources of Reactive Oxygen Species ). *Stomatonagtic*. 2021;18(1):1-10.
  21. Ahmad Z, Damayanti. Penuaan Kulit : Patofisiologi dan Manifestasi Klinis. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology*. 2018;30(03):208-215.
  22. Clatici VG, Racoceanu D, Dalle C, *et al.* Maedica-a Journal of Clinical Medicine Perceived Age and Life Style. The Specific Contributions of Seven Factors Involved in Health and Beauty. *Maedica A Journal of Clinical Medicine*. 2017;12(3):191-201.
  23. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Rosa CCD La, *et al.* The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):1-53. doi:10.3390/ijms21249739
  24. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. 2016;17(868):20. doi:10.3390/ijms17060868
  25. Chu LJ, Chang YT, Chien CY, *et al.* Clinical validation of a saliva-based matrix metalloproteinase-1 rapid strip test for detection of oral cavity cancer. *Biomed J*. 2024;47(1):100594. doi:10.1016/j.bj.2023.04.002

26. Yuniarti E. Pengaruh Latihan Submaksimal Terhadap Kadar Interleukin-6 Pada Siswa Pusat Pendidikan Latihan Pelajar Sumatera Barat. *Jurnal Sainstek Vol VI No 2: 189-192, Desember 2014*. 2014;VI(2):189-192.
27. Masfufatun M, Tania POA, Raharjo LH, Baktir A. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di Rattus norvegicus yang terinfeksi Candida albicans. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2018;30(1):19. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4
28. Cahyani KIS. Gambaran Kadar Serum 6 Pada Perokok Aktif. *Jurnal Sains dan Teknologi*. 2020;11(1):1-7.
29. Siagian D. *Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 Pada Kanker Paru Perokok Dan Tidak Perokok*. 2018.
30. Niu W, Liu Y, Qi Y, Wu Z, Zhu D, Jin W. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: A meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int J Cardiol*. 2012;157(2):243-252. doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.098
31. Wahyuniati N, Maulana R. Peran Interleukin-10 Pada Infeksi Malaria. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. Published online 2015:96-103.
32. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.026
33. Indonesia U, Kusumaningrum W, Kedokteran F, Pendidikan P, Spesialis D. *Peran Interleukin 6 Dalam Menentukan Keluaran*. 2014.
34. Shita ADP. Perubahan Level TNF- $\alpha$  dan IL-1 pada Kondisi Diabetes Mellitus. *Prosiding Dentistry Scientific Meeting II, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember*. 2015;(1):1-7.
35. Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, et al. Inflammation and hypertension: The interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. 2011;24(10):1143-1148. doi:10.1038/ajh.2011.113
36. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. patterns (DAMPs), which are released from damaged or dying cells in noninfectious inflammations such

as burn or trauma, directly or indirectly promote inflammation. During sterile surgical operations, an increase in serum IL66 levels precedes elevation of. 2014;6(Kishimoto 1989):1-16.

37. Oky P, Tania A, Simamora D, et al. *Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis (RA)*. Vol 3.; 2014.
38. Wales S, Tulung SMT, Mamarimbing R. Growth And Production Of Tomato (*Solanum lycopersicum L.*) On Several Types Of Growing Media. *Jurnal Agroekoteknologi Terapan*. 2023;4(1):84-93. doi:10.35791/jat.v4i1.44124
39. Astuti ZM, Ishartani D, Muhammad DRA. The Use Of Low Calorie Sweetener Stevia In Velva Tomato (*Lycopersicum esculentum mill*). *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*. 2021;14(1):31. doi:10.20961/jthp.v14i1.43696
40. Anisa H, Sukmawardani Y, Windayani N. A simple formulation of lip balm using carrot extract as a natural coloring agent. *J Phys Conf Ser*. 2019;1402(5):115-121. doi:10.1088/1742-6596/1402/5/055070
41. Hadi AS. Khasiat Buah Tomat (*Solanum Lycopersicum*) Berpotensi Sebagai Obat Berbagai Jenis Penyakit. *Empiris: Journal of Progressive Science and Mathematics*. 2023;1(1):7-15. doi:10.59698/empiris.v1i1.36
42. Teknik F, Wahid U, Semarang H. Studi Aktivitas Antioksidan pada Tomat (*Lycopersicon esculentum*) ... (Eveline dkk.). Published online 2014:22-28.
43. Skopelja-Gardner S, Tai J, Sun X, et al. Acute skin exposure to ultraviolet light triggers neutrophil-mediated kidney inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(3):1-12. doi:10.1073/pnas.2019097118
44. Sharma MR, Mitrani R, Werth VP. Effect of TNF $\alpha$  blockade on UVB-induced inflammatory cell migration and collagen loss in mice. *J Photochem Photobiol B*. 2020;213(May):112072. doi:10.1016/j.jphotobiol.2020.112072
45. ńska MC ,azy, Olejniczak-Staruch I, Sobolewska-Sztychny D, et al. Ultraviolet Radiation and Chronic Inflammation—Molecules and



- Mechanisms Involved in Skin Carcinogenesis: A Narrative Review. *MDPI*. 2021;11(326):14.
46. Shin MH, Rhie G eun, Kim YK, et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Accumulation by Catalase Reduction Changes MAP Kinase Signaling in Aged Human Skin In Vivo. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125(2):221-229. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23823.x
  47. Yusharyahya SN. Mekanisme Penuaan Kulit sebagai Dasar Pencegahan dan Pengobatan Kulit Menua. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2021;9(2):150. doi:10.23886/ejki.9.49.150
  48. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Qanun Medika- Medical Journal Faculty of Muhammadiyah Surabaya. *Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler*. 2019;3(1):31.
  49. Pangestu AR. Perbandingan Kecepatan Proses Penyembuhan Luka Swiss Webster dengan Kopi Robusta dan Arabika. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2020;12(2):812-816. doi:10.35816/jiskh.v12i2.414
  50. Landrier J francois, Tourniaire F, Fenni S, et al. Tomatoes and lycopene : inflammatory modulator effects. Published online 2018.
  51. Dell RB, Holleran S, Ramakrishnan R. Sample Size Determination. 2002;43(4).
  52. Indah Setia Ningsih T, Nurcahyani E, Irawan B. *Pertumbuhan Planlet Anggrek Cattleya Sp. Setelah Penambahan Ekstrak Tomat (Solanum Lycopersicum L.) Pada Medium Vacin and Went Growth of Orchid Planlets Cattleya Sp. After Adding Tomato Extract (Solanum Lycopersicum L.) in Vacin and Went Medium*. Vol 19. <http://jurnal.unmuhjember.ac.id/>
  53. Pratiwi Dyah Indriyani, Tyas Prasetyaningrum, Lisa Adhani. Pembuatan Sediaan Gel Dari Ekstrak Herba Pegagan (Centella Asiatica L. Urban) Sebagai Obat Luka Sayat. *PENDIPA Journal of Science Education*. 2023;7(2):259-264. doi:10.33369/pendipa.7.2.259-264
  54. Wahyono P. Effect Of Tomato ( *Lycopersicum Pyriforme* ) Fruit Extract On The Expression Of Collagen Type-1 , Mmp-1 And Mmp-3 On Skin Aging Process Efek Ekstrak Buah Tomat ( *Licopersicum Pyriforme* )



- Terhadap Ekspresi Kolagen Tipe 1 , Mmp-1 Dan Mmp-3 Pada Penuaan Kulit. *Biokimia, Laboratorium Kedokteran, Fakultas Muhammadiyah, Universitas*. 2008;29(4):9.
55. Collins EJ, Bowyer C, Tsouza A, Chopra M. Tomatoes: An Extensive Review of the Associated Health Impacts of Tomatoes and Factors That Can Affect Their Cultivation. *Biology (Basel)*. 2022;11(2). doi:10.3390/biology11020239
56. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11). doi:10.3390/nu9111211
57. Tamara A, Harjanti R, Nilawati A. Evaluation of in Vitro and in Vivo Sunscreen Activity of Cream Containing Tomato ( *Solanum lycopersicum L.* ) Ethanol Extract. *Prosiding Seminar Nasional Unimus*. 2020;Vol 3:688-695.
58. Daud NS, MUdalipah, Idayati &. Optimasi Formula Lotion Tabir Surya Ekstrak Kulit Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis*) Menggunakan Metode Desain D-Optimal. *Sains & Farmasi Klinis*. 2018;5(2):72-77.
59. Sharma MR, Werth B, Werth VP. Animal models of acute photodamage: Comparisons of anatomic, cellular and molecular responses in C57BL/6J, SKH1 and Balb/c mice. *Photochem Photobiol*. Published online 2011. doi:10.1111/j.1751-1097.2011.00911.x
60. Kim DJ, Iwasaki A, Chien AL, Kang S. UVB-mediated DNA damage induces matrix metalloproteinases to promote photoaging in an AhR- and SP1-dependent manner. *JCI Insight*. Published online 2022. doi:10.1172/jci.insight.156344
61. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Res*. Published online 2011. doi:10.1038/cr.2010.178
62. C. S, T.H. T, N. A, D. L. Ultraviolet-b induced plasmacytoid dendritic cell migration and type 1 interferon signaling in the skin. *Arthritis Rheum*. Published online 2013.

63. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: Immunological and inflammatory effects. *Immunol Cell Biol*. Published online 2001. doi:10.1046/j.1440-1711.2001.01047.x
64. Raiola A, Rigano MM, Calafiore R, Frusciante L, Barone A. Enhancing the health-promoting effects of tomato fruit for biofortified food. *Mediators Inflamm*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/139873
65. Míμ CÍ, Gs S. *Pengaruh Mengonsumsi Tomat Ceri (Solanum Lycopersicum L. Var. Cerasiforme) Terhadap Indeks Gingiva*. Vol 3.
66. Razaqtania R, Pertiwi D, Trisnadi S, *et al*. Ameliorating Effect of Apium graveolens (Celery) Extracts on IL-6 Plasma Level and Expression of Caspase 3 on Liver in Animal Model of Lead Intoxication. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2024;27(2):51-58. doi:10.3923/pjbs.2024.52.58
67. Ali MY, Sina AAI, Khandker SS, *et al*. Nutritional composition and bioactive compounds in tomatoes and their impact on human health and disease: A review. *Foods*. 2021;10(1). doi:10.3390/foods10010045
68. Kurina AB, Solovieva AE, Khrapalova IA, Artemyeva AM. Biochemical composition of tomato fruits of various colors. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii*. 2021;25(5):514-527. doi:10.18699/VJ21.058
69. Heo H, Madhavan J, Eun S, Jung H, Lee H. Pre-Clinical Evaluation of Proprietary Lutein, Zeaxanthin, and Rosemary Formulation for Its Dermal Protective Activity in Male Swiss Albino Mice. *Prev Nutr Food Sci*. 2021;26(4):425-433. doi:10.3746/pnf.2021.26.4.425
70. Wahyono P. Effect Of Tomato ( *Lycopersicum Pyriforme* ) Fruit Extract On The Expression Of Collagen Type-1 , Mmp-1 And Mmp-3 On Skin Aging Process Efek Ekstrak Buah Tomat ( *Licopersicum Pyriforme* ) Terhadap Ekspresi Kolagen Tipe 1 , Mmp-1 Dan Mmp-3 Pada Penuaan Kulit. *Biokimia, Laboratorium Kedokteran, Fakultas Muhammadiyah, Universitas*. 2008;29(4):9.
71. Liu C Bin, Wang R, Yi YF, Gao Z, Chen YZ. Lycopene mitigates  $\beta$ -amyloid induced inflammatory response and inhibits NF- $\kappa$ B signaling at

- the choroid plexus in early stages of Alzheimer's disease rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018;53:66-71. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.10.014
72. Campos KKD, Araújo GR, Martins TL, et al. The antioxidant and anti-inflammatory properties of lycopene in mice lungs exposed to cigarette smoke. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017;48:9-20. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.06.004
73. Hasfikasari P, Amin A. Review Artikel: Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Tomat (*Solanum lycopersicum L.*). *Makassar Natural Product Journal*. 2024;2(5):2024-2067. <https://journal.farmasi.umi.ac.id/index.php/mnpj>
74. Safitri A, Sarosa H, Pertiwi D. The Effect of Sapodilla Leaf Extract on IL-6 and TGF-  $\beta$  Levels of Skin Tissue (Experimental Study on Male White Rats of Wistar Strain Exposed to UV Light). *International Journal Of Multidisciplinary Research And Analysis*. 2024;07(02). doi:10.47191/ijmra/v7-i02-49
75. Astuti ZM, Ishartani D, Muhammad DRA. The Use Of Low Calorie Sweetener Stevia In Velva Tomato (*Lycopersicum esculentum mill*). *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*. 2021;14(1):31. doi:10.20961/jthp.v14i1.43696
76. Jurnal Pendidikan Biologi B. Kandungan Vitamin C Dari Buah Tomat Pada Tingkat Kematangan Yang Berbeda Content of c vitamine in different development of tomato fruits. 2021;(2). <https://e-journal.my.id/biogenerasi>