

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETHANOL BUAH
MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP KADAR VEGF
Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang dipapar Sinar
UV-B**

Skripsi

Untuk memenuhi Sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Putu Ayudhya Cesia Indriani
30102100163

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2024**

SKRIPSI
PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH MAHKOTA
DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP KADAR VEGF
(Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar
Sinar UV-B)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Putu Ayudhya Cesia Indriani

30102100163

Telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 02 Januari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M. Kes

Pembimbing II



Dra. Eni Widayati, M. Si

Anggota Tim Penguji I



Dr. dr. Chodidjah, M. Kes

Anggota Penguji II



Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, Apt., M.Si

Semarang, 20 Januari 2025

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Putu Ayudhya Cesia Indriani

NIM : 30102100163

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

“PENGARUH EKSTRAK ETANOL BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP KADAR VEGF

(Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Sinar UV-B)”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan Tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau Sebagian karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 28 Desember 2024

Yang menyatakan,



SEPUILUH RIBU RUPIAH
10000
METERAI
TEMPEL
06083AMX117818475

Putu Ayudhya Cesia Indriani

PRAKARTA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya penulis diberikan kesehatan, kekuatan, serta kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini. Skripsi ini berjudul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) Terhadap Kadar VEGF (Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang dipapar sinar UV-B).**

Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Keberhasilan penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari doa berbagai pihak yang telah mendukung penulis, maka pada kesempatan ini penulis ingin mengungkapkan rasa terima kasih kepada :

- 1 Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
- 2 Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes dan Dra. Eni Widayati, M.Si, selaku dosen pembimbing I dan dosen pembimbing II, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, masukan, serta saran agar penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
- 3 Dr. dr. Chodidjah, M.Kes dan Dr. Dra. Atina Husaana, Apt. M.si, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan untuk penyusunan skripsi ini.

- 4 Bapak I Putu Sudiana dan Ibu Dewa Putu Mariasih, selaku orang tua penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, fasilitas, motivasi sekaligus donator terbaik bagi penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
- 5 Bapak Yuli Yanto dan staf laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (UGM) yang telah membantu dalam perlakuan hewan coba hingga skripsi ini dapat selesai.
- 6 Pramana Putra dan seluruh keluarga yang selalu menjadi motivasi, memberikan arahan dan menerima segala keluhan serta selalu menemani proses penulis dari awal sampai akhir pembuatan skripsi ini.
- 7 Sahabat “ Skripsi Lancar” , Vita ayu dan Fayza Nahda yang selalu mendukung dan bersama-sama melakukan penelitian serta komitmen kerjasama yang luar biasa.

Semoga Allah SWT senantiasa membalas semua kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran. Akhir kata, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat terutama bagi ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 30 November 2024
Penulis

Putu Ayudhya Cesia Indriani

DAFTAR ISI

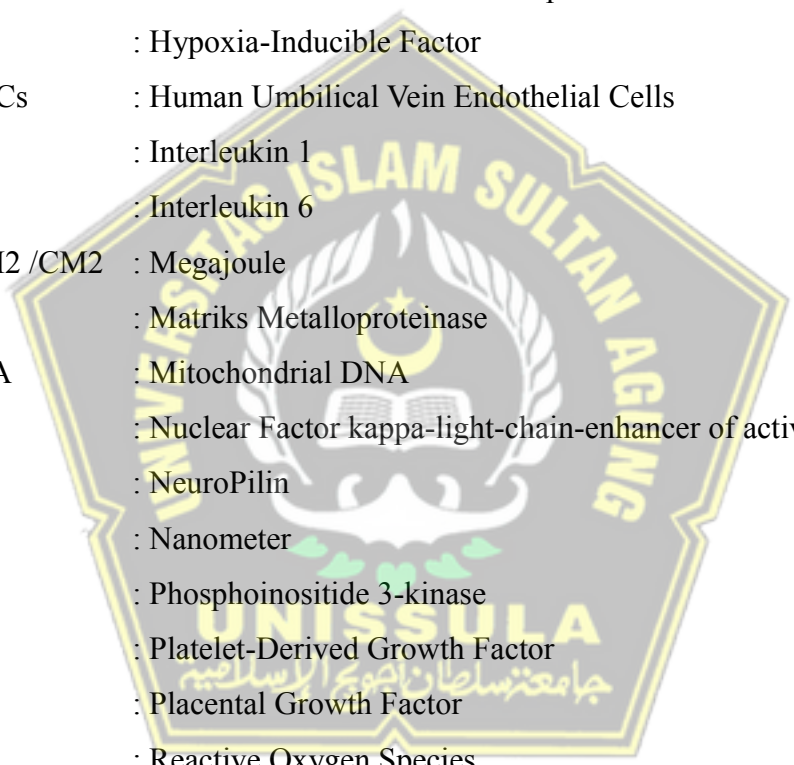
HALAMAN PENGESAHAN.....	i
SURAT PERNYATAAN	ii
PRAKARTA.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kadar VEGF.....	5
2.1.1 Pengertian.....	5
2.1.2 Ekpresi Gen VEGF.....	7
2.1.3 Faktor- Factor yang memengaruhi Kadar VEGF	9
2.2 Kulit.....	12
2.2.1 Definisi Dan Fungsi Kulit.....	12
2.2.2 Struktur Kulit	14
2.3 Inflamasi.....	16
2.3.1 Definisi	16
2.3.2 Mekanisme Inflamasi	16

2.4 Mahkota Dewa.....	18
2.4.1 Definisi dan Morfologi Tanaman Mahkota Dewa	19
2.4.2 Taksonomi	19
2.4.3 Kandungan dan Khasiat	20
2.5 Sinar UV-B.....	23
2.5.1 Definisi	23
2.5.2 Dampak Sinar UV-B pada kulit.....	24
2.6 Hubungan ekstrak ethanol buah mahkota dewa terhadap kadar VEGF	26
2.7 Kerangka Teori	28
2.8 Kerangka Konsep	29
2.9 Hipotesis.....	29
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
3.1 Jenis penelitian dan Rancangan Penelitian.....	30
3.2 Variabel dan Definisi Operasional.....	32
3.2.1 Variabel.....	32
3.2.2 Definisi Operasional.....	32
3.3 Populasi dan Sampel	33
3.3.1 Populasi	33
3.3.2 Sampel	33
3.4.1 Instrumen Penelitian.....	35
3.4.2 Bahan Penelitian.....	36
3.5 Cara Penelitian.....	36
3.5.1 Cara pembuatan dan pemberian dosis ekstrak etanol buah mahkota dewa.....	36
3.5.2 Pemaparan Sinar UV.....	37
3.5.3 Prosedur penelitian.....	37
3.5.4 Pemberian perlakuan	38
3.5.5 Cara Pengambilan Darah.....	38
3.5.6 Cara Pemeriksaan Kadar VEGF	39
3.5.7 Alur Penelitian.....	40
3.6 Tempat Dan Waktu	41

3.7 Analisa Hasil.....	41
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Hasil Penelitian.....	42
4.2 Pembahasan Hasil.....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	53



DAFTAR SINGKATAN



CPD	: Cyclobutane Pyrimidine Dimer
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ERK	: Extracellular signal-Regulated Kinase
ER - α	: Estrogen Receptor alpha
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Receptor
HIF	: Hypoxia-Inducible Factor
HUVECs	: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
IL-1	: Interleukin 1
IL-6	: Interleukin 6
MJ/CM2 /CM2	: Megajoule
MMP	: Matriks Metalloproteinase
MtDNA	: Mitochondrial DNA
NF-kB	: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell
NP	: NeuroPilin
nm	: Nanometer
P13K	: Phosphoinositide 3-kinase
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PIGF	: Placental Growth Factor
ROS	: Reactive Oxygen Species
TGF	: Transforming Growth Factor
UV	: Ultraviolet
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factors
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VEGFs	: Vascular Endothelial Growth Fact

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	VEGF dan Reseptornya.....	7
Gambar 2. 2	Lapisan Epidermis Kulit	15
Gambar 2. 3	Pohon Mahkota Dewa.....	18
Gambar 2. 4	Buah mahkota dewa	18
Gambar 2. 5	Struktur dasar Flavanoid	20
Gambar 2. 6	Salah satu contoh senyawa Alkaloid	21
Gambar 2. 7	Contoh Senyaw Terpenoid	22
Gambar 2. 8	Kerangka Teori.....	28
Gambar 2. 9	Kerangka Konsep.....	29
Gambar 3. 1	Rancangan Penelitian.....	30
Gambar 3. 2	Alur Penelitian	40
Gambar 4.1	Diagram Rerata Kadar VEGF	43



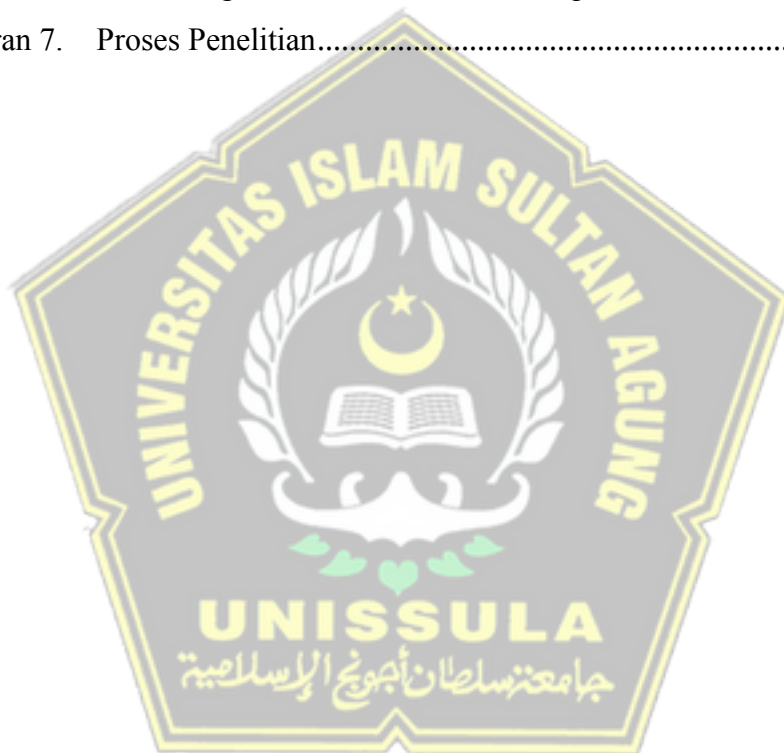
DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1	Hasil Uji Kualitatif Fitokimia Ektrak Etanol Buah Mahkota Dewa .20
Tabel 4. 1	Rerata kadar VEGF, Uji Normalitas, Uji Homogen dan Uji One Way Anova.....43
Tabel 4. 2	Hasil Uji Post Hoc LSD.....44



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil analisis statistic deskriptif kadar VEGF, normalitas, dan homogenitas.....	53
Lampiran 2.	<i>Ethical Clearance</i>	57
Lampiran 3.	Surat Keterangan Bebas Peminjaman	58
Lampiran 4.	Surat keterangan selesai penelitian.....	59
Lampiran 5.	Laporan hasil uji	60
Lampiran 6.	Surat Pengantar Hasil Penelitian Skripsi	61
Lampiran 7.	Proses Penelitian.....	63



INTISARI

VEGF merupakan faktor pertumbuhan dalam proses angiogenesis. Peningkatan kadar VEGF disebabkan oleh paparan sinar UV-B sebagai respon awal inflamasi. Buah mahkota dewa terbukti memiliki kandungan zat aktif berupa flavanoid, alkaloid dan terpenoid yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar VEGF pada tikus putih galur wistar yang dipaparkan sinar UV-B.

Jenis penelitian eksperimental dengan desain penelitian post test only control grup desain. Sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus putih galur wistar, dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok normal (K1), kelompok yang diberikan paparan sinar UV-B (K2), kelompok yang dipaparkan sinar UV-B dan diberikan ekstrak etanol dosis 1,022 mg/hari (K3), kelompok yang dipaparkan sinar UV-B dan diberikan ekstrak etanol dosis 2,044 mg/hari (K4). Penelitian dilakukan selama 14 hari, perlakuan diberikan selama 7 hari pada hari ke-8 dilakukan analisa kadar VEGF.

Hasil rerata kadar VEGF pada K1=22,97 ± 0,79 pg/mL, K2=37,75 ± 0,75 pg/mL, K3=29,76 ± 0,61 pg/mL, K4=25,32 ± 0,90 pg/mL. Hasil uji One Way Anova diperoleh nilai p = .0001, ini menunjukkan paling tidak terdapat dua kelompok yang berbeda signifikan. Hasil uji Post Hoc LSD didapatkan p < 0.05, menunjukkan bahwa semua antar 2 kelompok berbeda signifikan.

Kesimpulan dari hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar VEGF pada tikus putih galur wistar yang dipaparkan sinar UV-B.

Kata kunci :

Ekstrak etanol buah mahkota dewa, VEGF, inflamasi, sinar UV-B, angiogenesis

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sinar matahari mengandung radiasi sinar UV-B yang tinggi. Sinar ultraviolet (UV) merupakan suatu gelombang elektromagnetik yang Panjang gelombangnya lebih panjang dari panjang gelombang sinar X. Sinar UV-B memiliki panjang gelombang sekitar 315-280 nm. Dampak umum yang ditimbulkan dari paparan radiasi UV-B dalam waktu lebih dari 6 jam adalah peradangan kulit (*sunburn*). Paparan sinar UV-B meningkatkan radikal bebas dan kadar ROS yang memicu terjadinya *stress oxidative* (Cahaya Pertiwi, 2021). Hal ini memicu transduksi sinyal dan mengaktifkan factor transkripsi *Nuclear Faktor Koppa β* yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan kerusakan DNA yang ditandai dengan meningkatnya kadar VEGF (vascular endothelial growth factor) yang merupakan mediator utama dalam proses angiogenesis dan penting dalam proses proliferasi atau perbaikan luka. Namun, Peningkatan kadar VEGF yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya permeabilitas pembuluh darah yang dapat memperburuk inflamasi. Indonesia kaya akan tanaman herbal yang digunakan sebagai obat alah satunya adalah buah mahkota dewa. Dari penelitian sebelumnya, secara farmakologi mengandung alcohol, flavonoid, saponin, terpenoid, fenolik dan tannin yang terbukti untuk penyakit kanker, tumor, diabetes dan penyakit kulit serta antiangiogenesis.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Vogel et al. (2017) mengemukakan bahwa 33% responden mengalami paparan sinar matahari dan lebih sering terjadi pada laki-laki (37%) dibandingkan dengan wanita (30%). Sekitar 3% responden mengalami luka bakar akibat paparan sinar ultraviolet yang disertai dengan vesikel, sedangkan 10% yang mengalami luka bakar timbul rasa nyeri selama lebih dari satu hari. Menurut data Badan Registrasi Kanker, Ikatan Ahli Patologi Indonesia, dari 1.530 kasus kanker kulit yang dapat mengakibatkan kematian, kasus terbanyak adalah karsinoma sel basal, yaitu 39,93% (Savera et al., 2020). Indonesia termasuk daerah tropis dengan intensitas paparan sinar UV-B yang tinggi sehingga potensi masyarakat terkena kanker kulit juga sangat tinggi, sehingga harus diupayakan pencegahan, yang salah satunya dengan memanfaatkan tanaman herbal yang banyak terdapat di masyarakat.

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa yang ada pada tanaman mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) memiliki efek farmakologi antara lain sebagai analgesik, antioksidan, imunostimulan, antibakteri, antihiperurisemia, antipiretik, dan antiulcer (Dumanauw et al., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Putri et al. (2020) mengungkapkan bahwa ekstrak dari buah mahkota dewa memiliki potensi sebagai antioksidan alami karena sudah terbukti efektif dalam menghambat radikal bebas yang ditunjukkan dengan nilai IC50 sebesar 28,242 ppm. Dan sampai saat ini sudah terbukti bahwa mahkota dewa dapat digunakan untuk mencegah

dampak dari paparan sinar UV-B, tetapi parameter kadar VEGF akibat paparan sinar UV-B belum banyak diteliti.

Dari uraian diatas, paparan sinar matahari mengandung radikal bebas sehingga memiliki efek negatif pada kulit. Tanaman Mahkota dewa terbukti mengandung antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas, sehingga penelitian dengan pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa pada tikus yang dipapar sinar UV dengan mengukur kadar VEGF sebagai factor utama angiogenesis perlu dilakukan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi terhadap Upaya pencegahan terjadinya dampak Kesehatan dari paparan sinar UV.

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “apakah pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa berpengaruh terhadap kadar VEGF pada tikus putih galur wistar yang terpapar sinar UV”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar VEGF pada tikus yang dipapar sinar UV.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui jumlah kadar VEGF pada kelompok tikus normal, kelompok control negatif dan kelompok perlakuan.

1.3.2.2 Untuk menganalisis perbedaan rata-rata kelompok normal, kelompok control negatif dan kelompok perlakuan.

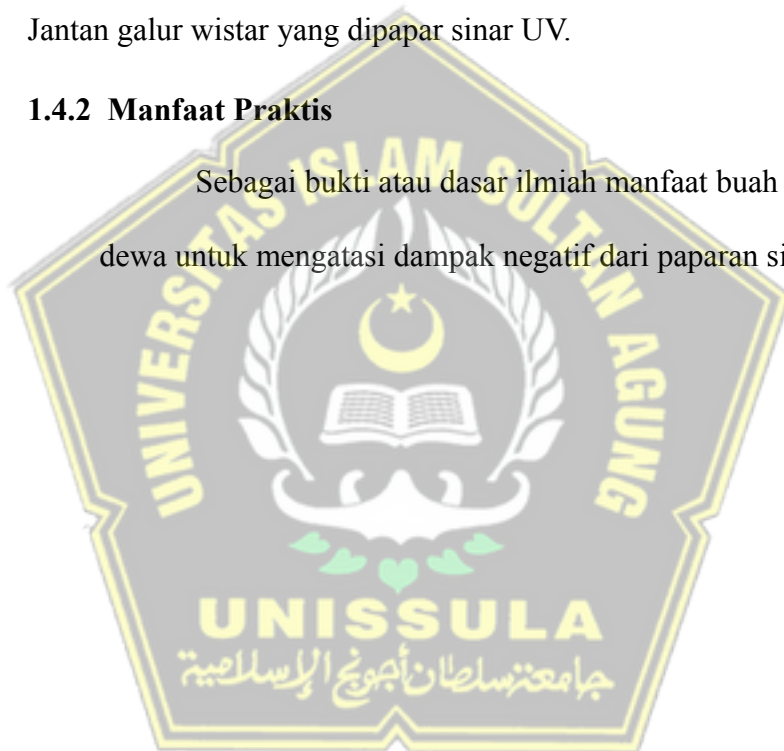
1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan sumbangan keilmuan medis mengenai pengaruh ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar VEGF pada tikus Jantan galur wistar yang dipapar sinar UV.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai bukti atau dasar ilmiah manfaat buah mahkota dewa untuk mengatasi dampak negatif dari paparan sinar UV.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kadar VEGF

2.1.1 Pengertian

Vascular endothelial growth factors (VEGFs) adalah factor pertumbuhan utama yang mengatur angiogenesis dan vaskulogenesis dalam perkembangan normal dan onkologis. Angiogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah dan limfatik baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Pembuluh darah baru yang terbentuk berperan penting dalam proses perbaikan sel. Dalam keadaan patologis seperti tumor, pembuluh darah baru akan memberi nutrisi dan oksigen ke tumor. Selain itu, juga memungkinkan sel kanker bermetastasis dan berkembang biak ke tempat yang jauh. Sebaliknya, kurangnya suplai darah dapat menghentikan pertumbuhan dan penyusutan kanker bahkan terkadang sampai kematian sel kanker. Tanpa adanya angiogenesis, tumor dapat tumbuh hingga diameter maksimum 1-2 mm, sementara pada kultur sel kaya angiogenesis tumor dapat tumbuh melebihi ukuran 2 mm (Saman et al., 2020).

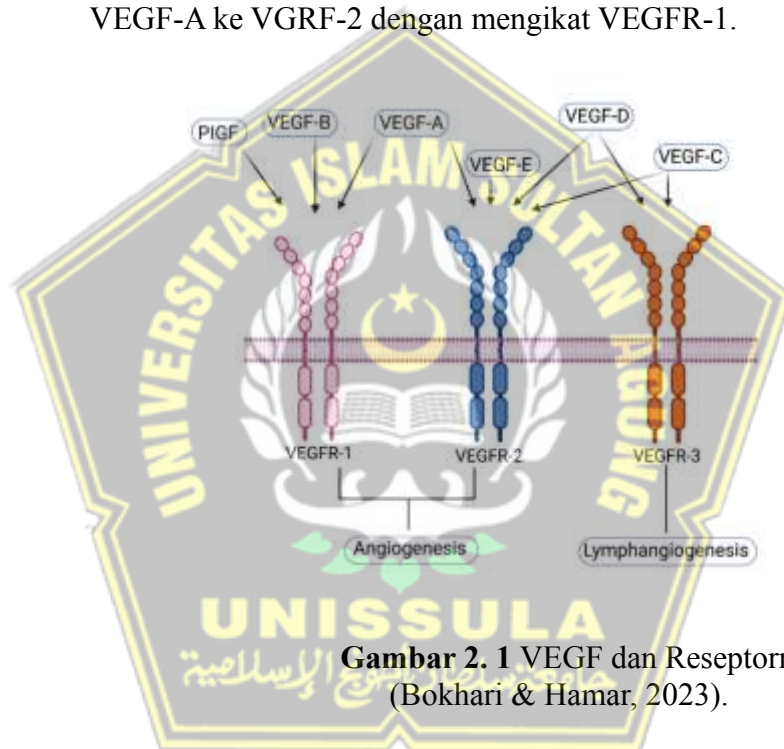
Peran VEGF pada regulasi angiogenesis sudah banyak diamati. Menurut penelitian sebelumnya, banyak factor penting dalam angiogenesis salah satunya VEGF yang diregulasi oleh HIF-1 α untuk menstimulasi transkripsi gen VEGF. Selain itu ada Faktor pertumbuhan

lain yang penting seperti aFGF dan bFGF namun mereka tidak hanya memengaruhi sel-sel endotel tapi juga tipe sel lain (Angmalisang, 2020).

VEGF termasuk Platelet Derived Growth Factor (PDGF) merupakan stimulator mitogenik yang memodulasi berbagai jalur biokimia dalam pertumbuhan sel, proliferasi, dan kelangsungan hidup, serta menjaga integritas struktural sel. Terdapat 5 jenis VEGF beserta reseptornya yakni :

- a. VEGF-A merupakan protein penting dalam perkembangan angiogenesis pada orang dewasa. VEGF-A mengikat VEGFR-1 dan VEGFR-2 serta berada dalam 2 isoform yaitu Isoform terlarut yang merangsang pertumbuhan pembuluh darah dan isoform terikat matriks yang merangsang percabangan pembuluh darah. Produksi VEGF-A oleh sel kanker menyebabkan pertumbuhan vascular dan angiogenesis tumor secara abnormal (Bokhari & Hamar, 2023).
- b. VEGF-B hanya mengikat VEGFR-1. Aktivasi dari VEGFR-1 menstimulasi peradangan akibat migrasi sel makrofag. Penelitian sebelumnya mengatakan, VEGF-B juga sebagai inhibitor angiogenesis endogen dengan menghambat jalur FGF2/FGFR1 (Lee et al., 2023).
- c. VEGF-C dan VEGF-D merupakan glikoprotein yang menginduksi limfangiogenesis dan angiogenesis. Keduanya dapat mengikat reseptor VEGFR2 dan VEGFR3 (Barratt et al., 2018). Setelah berikatan dengan VEGFR 3, VEGF-C akan mendorong proliferasi,

migrasi dan pertumbuhan pembuluh limfatik dari vena, sedangkan VEGF-D yang matang memiliki kemampuan untuk mengikat neuropilin (NP) 1 dan NP 2. Angiogenesis dimodulasi oleh VEGF-D dengan bergantung pada NP 1. PIGF (placental Growth Factor) hanya mengikat VEGFR-1 yang mana tidak mempengaruhi angiogenesis secara langsung tetapi penting dalam memfasilitasi VEGF-A ke VEGFR-2 dengan mengikat VEGFR-1.



Gambar 2. 1 VEGF dan Reseptornya
(Bokhari & Hamar, 2023).

2.1.2 Ekpresi Gen VEGF

Aktivasi VEGF dianggap spesifik untuk endotel yang melapisi bagian pembuluh darah, karena Sebagian dari ekspresi reseptor VEGF (VEGFR) sangat terbatas dan dapat diekspresikan oleh berbagai tipe sel yang terlibat dalam pertumbuhan, perkembangan dan penyembuhan luka atau terlibat dalam proses inflamasi, misalnya sel keratinosit dan makrofag yang keduanya menjalankan fungsi penting dalam

mengekspresikan VEGFR dan mampu merespons VEGF secara langsung. Semua fase perbaikan akibat kerusakan kulit termasuk fase inflamasi, re-epitelisasi dan pembentukan granulasi jaringan merupakan bagian yang dipengaruhi oleh growth factor dan berbagai sitokin (Banerjee et al., 2021). Saat terjadi proses peradangan, kelenjar pituitary akan mensekresikan endorphen dan mensupresi makrofag. Penurunan aktivitas makrofag akan mengaktifasi sitokin inflamasi seperti TNF-A, IL-1, IL-6, IL-8, dan TGF- β menurun. Fase inflamasi terjadi pada hari ke 1-5 setelah terjadinya luka, ini merupakan fase awal yang menyebabkan agregasi platelet dan pembentukan hemostatik plug melalui aktivasi reaksi berantai koagulasi. Proses koagulasi mengaktifasi protombin menjadi thrombin, yang mengkonversi fibrinogen menjadi benang-benang fibrin yang akan membantu penutupan luka (Al-Amer, 2022).

Aktivasi dari thrombin menyebabkan pelepasan growth factor seperti platelet derived growth factor (PDGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), Epidermal Growth Factor (EGF) dan Transforming Growth Factor Alpha (TGF- α). Pada fase proliferasi, akan dipengaruhi oleh berbagai sitokin. Sel sel fibroblast akan mensekresikan TGF- α dan PDGF, sel endothelial memproduksi VEGF dan PDGF, keratinosit akan mensintesis TGF- β dan TGF- α serta IL-1 (Russo et al., 2020). Mediator tersebut akan menstimulasi proliferasi sel dan pembentukan pembuluh darah. Selain menginduksi proses proliferasi, VEGF dipercaya memainkan peran

penting dalam pembentukan pembuluh darah baru secara normal maupun patologis yang merupakan tahap awal dari angiogenesis. Proses ini secara fisiologis akan membantu proses penyembuhan luka, semakin baik vaskularisasi yang terbentuk di daerah luka, semakin baik prognosis penyembuhan luka tersebut. Konsentrasi Radikal bebas yang rendah diperlukan dalam proses ini, sehingga antioksidan dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan kerusakan sel akan terhambat (Prafitasari & Nugraha, 2020)

2.1.3 Faktor- Faktor yang memengaruhi Kadar VEGF

Pada kondisi normal, VEGF penting dalam proses penyembuhan luka. Pengikatan VEGF dengan reseptornya memicu angiogenesis dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar VEGF yakni :

a. Jenis kelamin

Penyembuhan peradangan pada kulit merupakan respon bawaan yang melibatkan sejumlah fase yang saling tumpang tindih yaitu perekrutan leukosit, deposisi matriks, epitelisasi, angiogenesis dan pembentukan bekas luka yang matang. Hilangnya integritas struktur di dermis menyebabkan hilangnya elastisitas dermis yang lebih cepat, dimana keadaan ini terjadi lebih cepat pada perempuan dibandingkan laki-laki (Yusharyahya, 2021). Hormon seks seperti estrogen, progesteron, dan testosteron memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar VEGF. Hal ini

buktikan dengan adanya reseptor estrogen pada fibroblas, makrofag, dan sel epidermis. Perempuan memiliki kadar estrogen yang lebih tinggi dari pada laki-laki. Migrasi dan proliferasi sel endotel terlibat erat dalam re-endotelisasi dan angiogenesis. Pada organisme dewasa, angiogenesis hampir tidak ada dalam kondisi normal, kecuali pada saluran reproduksi Wanita. Estrogen merangsang proliferasi sel endotel in vitro dan in vivo serta menghambat apoptosis spontan yang diinduksi $\text{TNF-}\alpha$. Estrogen juga meningkatkan adhesi HUVECs ke berbagai protein matriks dan meningkatkan migrasi sel, sehingga mendorong angiogenesis. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa, mekanisme yang bertanggung jawab atas efek proangiogenik estrogen sebagian besar dimediasi oleh aktivasi $\text{ER}\alpha$ (Trenti et al., 2018).

b. Paparan sinar UV

Paparan sinar UV menyebabkan imunomodulasi melalui berbagai mekanisme molekuler dalam sistem kekebalan bawaan dan adaptif. Peradangan akut merupakan ciri khas respons tubuh manusia terhadap sengatan matahari. Namun, efek patologis langsung dari sengatan matahari (yaitu nyeri, gatal, bengkak, kemerahan, dan kulit terasa panas saat disentuh) dapat terjadi beberapa jam sebelum respons peradangan akut. Angiogenesis berperan dalam respon awal kulit terhadap paparan sinar UV. Angiogenesis ditandai dengan migrasi dan proliferasi sel endotel

pembuluh darah serta peningkatan permeabilitas mikrovaskuler. VEGF diregulasi setelah paparan sinar UV sehingga kadar VEGF akan meningkat yang menyebabkan sensitisasi terhadap UV dan peningkatan vaskularisasi serta memicu terjadinya edema (Shahidatul-Adha et al., 2022).

c. Usia

Seiring bertambahnya usia, kadar kolagen berkurang 2% setiap tahunnya akibat produksi Matriks Metalloproteinase (MMP) yang mendegradasi kolagen. Kadar prokolagen 1 dan fibroblast di kulit tua menurun 68% dibandingkan kulit muda. Perubahan akibat penuaan paling banyak di dermis, yaitu menjadi tipis dan ketebalan berkurang hingga 20%. Respons inflamasi menurun akibat penurunan sintesis dan sekresi sitokin dari keratinosit dan mediator inflamasi, serta penurunan respons endotel, sehingga pada usia tua kemampuan sel-sel untuk beregenerasi dan memperbaiki diri menurun. Akumulasi kerusakan akibat radikal bebas dan peningkatan stres oksidatif pada kulit yang menua dapat mengurangi ekspresi gen-gen yang terkait dengan produksi VEGF (Yusharyahya, 2021).

d. Obesitas

Obesitas dapat mengganggu sekresi sitokin, adipokin dan interferoni (Rahayu et al., 2021). Adipokin memiliki peran penting dalam mengatur metabolisme dan sistem kekebalan tubuh. Di

samping itu, penumpukan lemak yang berlebih dapat mengganggu produksi adipokin sehingga memicu terjadinya inflamasi. Salah satu adipokin yang bersifat antiinflamasi yaitu adiponektin. Akan tetapi, distribusi lemak dapat memengaruhi kadar adiponektin di dalam darah. Pada obesitas, peningkatan lemak visceral dapat menurunkan ekspresi gen-gen yang terkait dengan produksi VEGF, serta peningkatan kadar sitokin proinflamasi, sehingga dapat memicu terjadinya komplikasi metabolik pada obesitas, seperti resistensi insulin (Borges et al., 2017).

2.2 Kulit

2.2.1 Definisi Dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan bagian terbesar yang menutupi seluruh permukaan luar tubuh. Kulit memiliki beberapa lapisan yang bersifat dinamis dan dapat terkelupas untuk mengganti lapisan yang lama dengan lapisan kulit yang baru. Ketebalan kulit sangat bervariasi berdasarkan lokasi, usia, jenis kelamin dan factor dari kesehatan individu. Kulit memiliki fungsi dan peran penting di dalam tubuh, yakni:

- a. Sebagai proteksi atau perlindungan terhadap mikroorganisme, dehidrasi dan sinar UV. Ini dikarenakan kulit adalah perlindungan fisik pertama yang dimiliki oleh tubuh dari lingkungan luar.

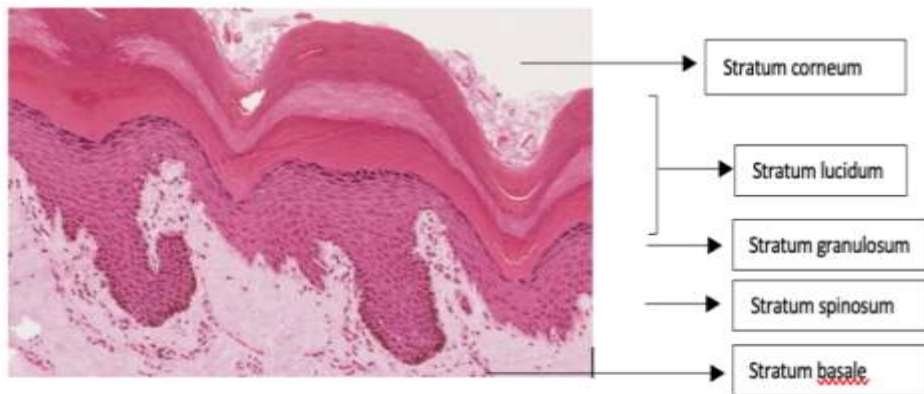
- b. Sebagai persepsi sensorik seperti sensasi nyeri, suhu, sentuhan, dan tekanan. Hal ini karena kulit memiliki berbagai reseptor yang berperan dalam merasakan perubahan di lingkungan eksternal.
- c. Aktivitas endokrin, Kulit memulai proses biokimia yang terlibat dalam produksi Vitamin D, yang penting untuk penyerapan kalsium dan metabolisme tulang normal.
- d. Aktivitas eksokrin : Hal ini terjadi melalui pelepasan air, urea, dan amonia. Kulit mengeluarkan produk seperti sebum, keringat, dan feromon. Selain itu, kulit juga menjalankan fungsi imunologi penting dengan mengeluarkan zat bioaktif seperti sitokin.
- e. Pengaturan Suhu. Kulit berperan dalam pengaturan termal dengan menyimpan atau melepaskan panas dan membantu menjaga homeostasis tubuh.

Kulit merupakan organ yang tersusun dari 4 jaringan dasar. Kulit mempunyai berbagai jenis epitel, terutama epitel skuamosa berlapis dengan lapisan tanduk. Lapisan terluar yaitu epidermis, terdiri dari kumpulan sel-sel spesifik yang dikenal sebagai keratinosit, yang bertugas melakukan sintesis keratin. Lapisan kedua disebut dermis. Lapisan tersebut pada dasarnya terdiri dari protein struktural fibrilar yang dikenal sebagai kolagen. Dermis terletak diatas jaringan subkutan atau disebut sebagai lapisan hipodermis (panniculus) yang berisi lobus kecil sel-sel lemak yang dikenal sebagai liposit. Ketebalan lapisan kulit bervariasi, tergantung lokasinya pada tubuh. Pembuluh darah pada dermisnya dilapisi

oleh endotel. Terdapat beberapa jenis jaringan ikat, seperti serat-serat kolagen dan elastin, dan sel-sel lemak pada dermis. Jaringan otot dapat ditemukan pada dermis. Jaringan saraf sebagai reseptor sensoris yang dapat ditemukan pada kulit berupa ujung saraf bebas dan berbagai badan akhir saraf, seperti badan Meissner dan badan Pacini.

2.2.2 Struktur Kulit

- a. Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel skuamosa berlapis dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun pembuluh limfe oleh karena, itu semua nutrisi dan oksigen diperoleh dari kapiler pada lapisan dermis. Epitel skuamosa berlapis pada epidermis ini tersusun oleh banyak lapis sel yang disebut keratinosit. Sel-sel ini secara tetap diperbarui melalui mitosis sel-sel dalam lapis basal yang secara berangsur digeser ke permukaan epitel. Selama perjalanannya, sel-sel ini berdiferensiasi, membesar, dan mengumpulkan filamen keratin dalam sitoplasmanya. Mendekati permukaan, sel-sel ini mati dan secara tetap dilepaskan (terkelupas). Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai permukaan adalah 20 sampai 30 hari. Modifikasi struktur selama perjalanan ini disebut sitomorfosis dari sel-sel epidermis. Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari dalam ke luar, stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum.



Gambar 2. 2 Lapisan Epidermis Kulit

- b. Dermis terdiri atas stratum papilaris dan stratum retikularis, batas antara kedua lapisan tidak tegas, serat antaranya saling menjalin. Stratum papilaris Lapisan ini tersusun lebih longgar, ditandai oleh adanya papila dermis yang jumlahnya bervariasi antara 50 – 250/mm². Jumlahnya terbanyak dan lebih dalam pada daerah di mana tekanan paling besar, seperti pada telapak kaki. Sebagian besar papila mengandung pembuluh-pembuluh kapiler yang memberi nutrisi pada epitel di atasnya. Papila lainnya mengandung badan akhir saraf sensoris yaitu badan Meissner. Tepat di bawah epidermis serat-serat kolagen tersusun rapat. Stratum retikularis Lapisan ini lebih tebal dan dalam. Berkas-berkas kolagen kasar dan sejumlah kecil serat elastin membentuk jalinan yang padat ireguler. Pada bagian lebih dalam, jalinan lebih terbuka, ronggarongga di antaranya terisi jaringan lemak, kelenjar keringat dan sebacea, serta folikel rambut. Serat otot polos juga ditemukan pada tempat-tempat tertentu, seperti folikel rambut, skrotum, preputium, dan puting payudara. Pada kulit wajah dan leher, serat otot skelet menyusupi jaringan ikat pada dermis. Otot-otot ini

berperan untuk ekspresi wajah. Lapisan retikular menyatu dengan hipodermis/fasia superfisial di bawahnya yaitu jaringan ikat longgar yang banyak mengandung sel lemak. Sel-sel dermis Jumlah sel dalam dermis relatif sedikit. Sel-sel dermis merupakan sel-sel jaringan ikat seperti fibroblas, sel lemak, sedikit makrofag dan sel mast.

2.3 Inflamasi

2.3.1 Definisi

Inflamasi merupakan sebuah respon jaringan vaskularisasi terhadap infeksi dan kerusakan jaringan untuk membersihkan tubuh dari penyebab awal cedera dan konsekuensi dari cedera tersebut. Inflamasi diinduksi oleh berbagai mediator kimia yang diproduksi oleh sel inang sebagai respon terhadap rangsangan (Putu et al., 2022). Inflamasi terjadi pada tahap akut dan subakut/kronis. Inflamasi menandakan respon protektif lokal yang ditimbulkan oleh terjadinya kerusakan jaringan. Reaksi inflamasi ditandai dengan timbulnya kalor (panas), dolor (nyeri), rubor (merah), tumor (pembengkakan), dan penurunan fungsi (function laesa) (Chen et al., 2018). Inflamasi akibat paparan sinar UV-B merupakan mekanisme pertahanan tubuh untuk mengatasi dan memperbaiki kerusakan akibat dampak negatif radiasi sinar UV-B.

2.3.2 Mekanisme Inflamasi

Paparan sinar UV-B dapat memicu peningkatan radikal bebas dan reactive oxygen species (ROS). Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki satu atau lebih electron tidak berpasangan sehingga radikal

bebas akan sangat reaktif di dalam tubuh, radikal bebas ini dapat merusak lipid, protein dan DNA sehingga menimbulkan peradangan dan inflamasi (Li & Trush, 2016). Akumulasi dari ROS mengaktifkan jalur persinyalan proinflamasi seperti NF-Kb yang berperan dalam transkripsi berbagai mediator inflamasi seperti IL-1, TNF- α dan prostaglandin E2 (PGE2). Mediator tersebut akan mengaktifasi faktor transkripsi HIF- α pada kondisi hipoksia atau stress oksidatif. Jalur ini meningkatkan sintesis VEGF oleh keratinosit, fibroblas dan sel endotel local. VEGF memiliki peranan penting dalam perbaikan jaringan dengan memfasilitasi infiltrasi sel imun ke area yang rusak. Namun, jika ROS dan inflamasi tidak terkendali akibat paparan radiasi UV-B maka ekspresi gen VEGF akan menjadi berlebih dan memperburuk kerusakan jaringan (Ansary et al., 2021a). Pada fase proliferasi, Makrofag (M1) akan diubah menjadi M2 yang mensekresikan sitokin untuk memfasilitasi angiogenesis dan peningkatan apoptosis (Jiang et al., 2022).

Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan ikat yang penting untuk penutupan luka akibat inflamasi. Sel endotel yang melapisi pembuluh darah berperan penting dalam proses angiogenesis yang distimulasi oleh factor-faktor pertumbuhan seperti EGF, VEGF dan TGF- β . Sel endotel akan bermigrasi ke sekitar luka dan membentuk neovaskularisasi, sementara itu sel otot polos bermigrasi ke sekitar endotel pembuluh darah membentuk pembuluh darah baru untuk

menutrisi perbaruan jaringan (Jiang et al., 2022). Proses ini membutuhkan kadar VEGF yang stabil dengan menekan system ROS untuk mengontrol kadar VEGF sehingga mendukung perbaikan melalui proses angiogenesis tanpa memicu efek samping yang merugikan.

2.4 Mahkota Dewa

Berikut adalah tinjauan mengenai tanaman ini meliputi morfologi, klasifikasi, kandungan kimiawi dan khasiatnya



Gambar 2. 3 Pohon Mahkota Dewa



Gambar 2. 4 Buah mahkota dewa

2.4.1 Definisi dan Morfologi Tanaman Mahkota Dewa

Phaleria macrocarpa merupakan salah satu tanaman asli indonesia yang tumbuh sepanjang tahun. Dalam Bahasa indonesia adalah ‘mahkota dewa’ atau simalakama. Tinggi tanaman ini biasanya mencapai 5 meter namun terkadang tingginya juga bisa mencapai hingga 18 meter. Batangnya bulat, permukaannya kasar, berkayu dan bergetah serta memiliki percabangan sympodial. Daun Tunggal dengan ujung dan pangkal runcing, pertulangan menyirip, warna hijau tua. Bunga tersebar di batang, benbentuk tabung, berukuran kecil, berwarna putih. Buah berbentuk bulat, Ketika muda berwarna hijau dan berwarna merah setelah masak, daging buahnya berwarna putih, berserat dan berair. Berakar tunggal dan berwarna kuning kecoklatan. Tanaman phaleria macrocarpa cocok dibudidayakan di daerah tropis pada ketinggian 10-100 meter diatas permukaan laut (Anggun et al., 2019).

2.4.2 Taksonomi

Kindom : *Plantae*

Subkingdom: *Tracheobionta*

Divisi : *Magnoliophyte*

Subdivisi : *Spermatopyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Subkelas : *Rosidae*

Ordo : *Myrtales*

Family : *Thymelaeaceae*

Genus : *Phaleria*

Species : *Phaleria Macrocarpa* (Scheff) Boerl

Sinonim : *Phaleria papuana*

Nama local : Simalakama(melayu), mahkota dewa, makuto mewo, makuto ratu, makuto rojo (Jawa) (Mamatha et al., 2020)

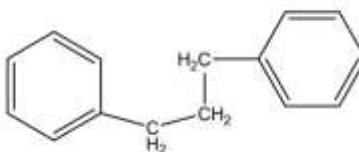
2.4.3 Kandungan dan Khasiat

Tabel 2. 1 Hasil Uji Kualitatif Fitokimia Ektrak Etanol Buah Mahkota Dewa

Metabolit Sekunder	Hasil Uji
Flavanoid	(+)
Alkaloid	(+)
Terpenoid	(+)
Fenolik	(+)

Setiap bagian dari tumbuhan ini secara empiris terbukti dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit seperti darah tinggi, kencing manis, asam urat dan berbagai penyakit lainnya karena mengandung senyawa bioaktif yakni saponin, alkaloid, flavonoid, fenolik dan terpenoid yang bersifat sebagai antioksidan, antimikroba dan antikanker (Ayu Charina Mahayuni.,et al, 2022)

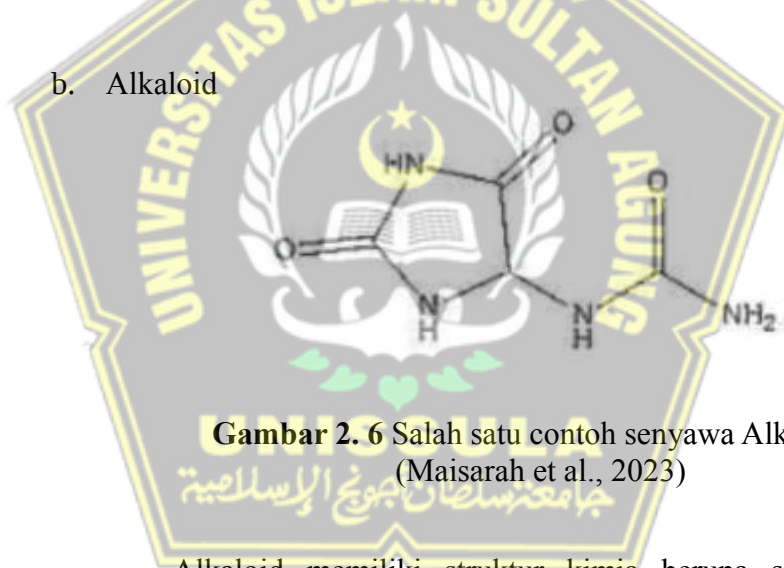
a. Flavanoid



Gambar 2. 5 Struktur dasar Flavanoid

Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon. Dimana dua cincin benzena (C₆) terikat oleh rantai propana (C₃) (Noer et al., 2018). Manfaat flavonoid antara lain Melancarkan peredaran darah ke seluruh tubuh dan mencegah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah, Mengurangi kandungan kolesterol serta mengurangi penumpukan lemak pada dinding pembuluh darah, Mengurangi kadar resiko penyakit jantung coroner, Antiinflamasi (antiradang), antiangiogenesis dan sebagai anti-oksidan (Anggun et al., 2019)

b. Alkaloid

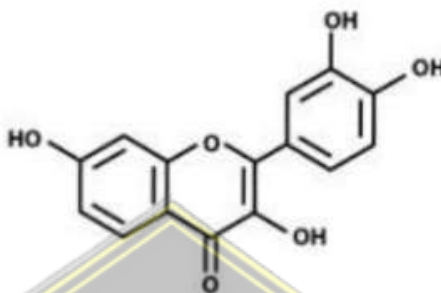


Gambar 2. 6 Salah satu contoh senyawa Alkaloid
(Maisarah et al., 2023)

Alkaloid memiliki struktur kimia berupa sistem lingkaran heterosiklis dengan nitrogen sebagai hetero atomnya. Unsur-unsur penyusun alkaloid adalah karbon, hidrogen, nitrogen, dan oksigen (Maisarah et al., 2023). Manfaat utama dari senyawa alkaloid yaitu sebagai detoksifikasi untuk menetralkan racun di dalam tubuh. Secara terapeutik, alkaloid sangat terkenal sebagai agen anestesi, kardioprotektif, dan anti-inflamasi. Alkaloid terkenal yang

digunakan dalam pengaturan klinis termasuk morfin, strychnine, kina, efedrin, dan nikotin (Heinrich et al., 2021)

c. Terpenoid



Gambar 2. 7 Contoh Senyaw Terpenoid

Terpenoid merupakan senyawa kimia aktif yang memiliki efek fisiologis dan farmakologis. komponen dari terpenoid yaitu dari minyak atsiri dan resin sebagai antibakteri, penghambat sel kanker, inhibisi terhadap sintesis kolesterol, antiinflamasi, gangguan kulit, kerusakan hati dan malaria (Mierza et al., 2023)

d. Fenolik

Senyawa fenolik merupakan hasil metabolit sekunder tanaman dengan banyak manfaat seperti antioksidan, antiinflamasi, antidiabetik, imunoregulasi, antikanker, antimikroba dan sebagainya. Hal ini karena senyawa fenolik memiliki gugus-gugus OH yang menyumbangkan atom H sebagai donor radikal bebas (Mahardani & Yuanita, 2021)

2.5 Sinar UV-B

2.5.1 Definisi

Matahari adalah sumber energi utama di lingkungan yang mampu memancarkan energi dalam bentuk radiasi sinar ultraviolet (UV). Sinar UV merupakan suatu gelombang elektromagnetik yang Panjang gelombangnya lebih panjang dari gelombang sinar X (100-400 nm) (Marbun et al., 2023). Lapisan ozon di atmosfer dapat menyerap sinar UV sehingga tidak sampai ke permukaan bumi. Berlubangnya lapisan ozon dapat meningkatkan sinar UV yang sampai ke permukaan bumi. Sinar UV-B relatif memiliki panjang gelombang yang lebih pendek dan tingkat energi yang dihasilkan lebih tinggi. Sinar UV-B ini pada dasarnya merusak lapisan terluar kulit, dan dapat secara langsung merusak DNA.

Spektrum ini dibagi menjadi tiga yaitu:

a. Ultraviolet A (UV-A)

Sinar UV-A memiliki panjang gelombang 315-400 nm. Sinar ini dianggap sinar UV paling kuat karena mampu menembus awan serta kaca dan bahkan tetap ada di saat cuaca mendung ataupun hujan. Sinar UV-A memiliki efek paparan yang dapat timbul secara langsung setelah paparan sinar UV..

b. Ultraviolet B (UV-B)

Sinar UV-B memiliki panjang gelombang 280-315nm. Sinar ini dapat terserap oleh awan dan tidak dapat menembus kaca. Efek dari

paparan sinar UV-B mengarah ke sunburns, yang umumnya timbul beberapa jam setelah terpapar sinar matahari.

c. Ultraviolet C (UV-C)

Sinar UV-C memiliki Panjang gelombang yang paling pendek yaitu 180-280nm. Sinar ini merupakan sinar UV paling bahaya bagi manusia tetapi tidak bisa menembus lapisan ozon sehingga tidak bisa mencapai permukaan bumi (Meisha, 2023).

2.5.2 Dampak Sinar UV-B pada kulit

Kulit merupakan bagian terluar dari tubuh yang berfungsi melindungi dari berbagai macam gangguan dan rangsangan dari luar. Kulit melindungi permukaan tubuh dari radiasi UV-B matahari yang berbahaya dan bahaya lingkungan lainnya (Ebtavanny et al., 2021). Seberapa orang rentan terhadap sinar UV-B ditentukan oleh warna kulitnya. Dalam jumlah yang tepat sinar UV-B dibutuhkan oleh manusia karena memberikan manfaat bagi Kesehatan, namun apabila berlebihan maka akan menimbulkan masalah atau penyakit karena paparan yang terlalu lama akan sangat berbahaya. Paparan zat polutan di udara yang disertai sinar UV-B terus menerus menyebabkan photo aging bahkan sampai kanker kulit (Marbun et al., 2023)

Paparan sinar UV-B merupakan factor ekstrinsik terjadinya proses penuaan akibat peningkatan radikal bebas di dalam tubuh. Dalam keadaan normal, ROS berkaitan dengan aktivitas dari siklus sel dan proliferasi. Namun dalam keadaan patologis, peningkatan kadar ROS

akibat paparan sinar UV-B akan menghasilkan stress oksidatif yang merusak mtDNA sehingga terjadi oksidasi protein dalam matriks dermal dan menyebabkan peradangan sel (Jiang et al., 2022). Adapun manifestasi yang timbul dari radiasi sinar UV-B pada kulit yakni :

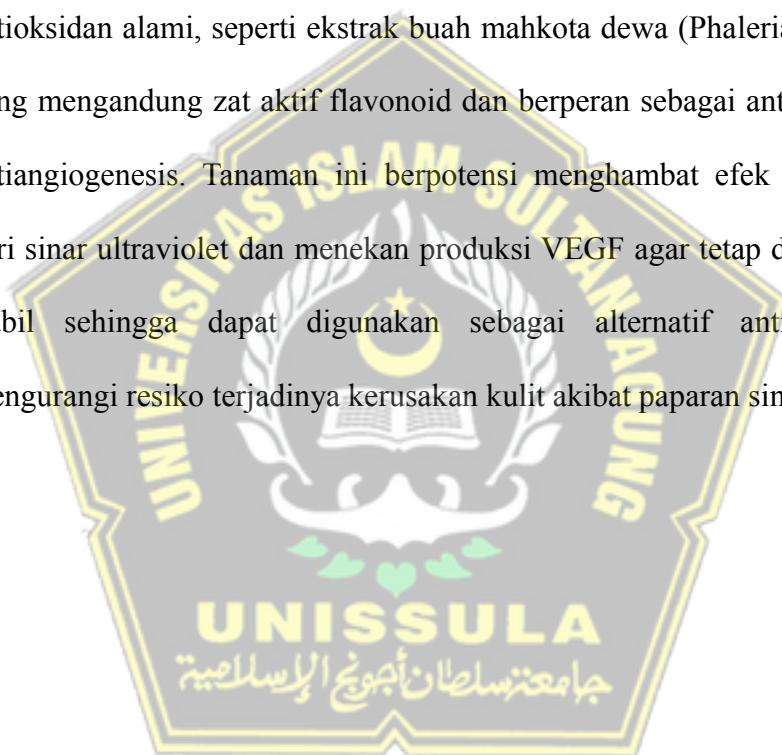
1. Sunburn adalah peradangan pada kulit yang disebabkan oleh paparan sinar UV-B yang berlebihan, dari paparan tersebut dapat menimbulkan gejala berupa kemerahan dan rasa gatal pada kulit. Sunburn sangat terkait dengan risiko kanker kulit. Luka bakar akibat sinar matahari dimanifestasikan sebagai peradangan dan kemerahan pada kulit, yang disertai dengan kulit melepuh dan mengelupas akibat kerusakan DNA (Bowers et al., 2021). Adanya Sunburn dipengaruhi oleh sinar UV-B dan terjadi dalam waktu 6 hingga 24 jam setelah paparan sinar matahari dan gejalanya dapat hilang dalam waktu 3 hingga 5 hari
2. Photo aging merupakan proses penuaan akibat adanya paparan sinar UV-B yang berlebih. Photoaging dari sinar ultraviolet (UV) yang intens membuat kulit menjadi kasar, kendur, keriput, hiperpigmentasi, dan bahkan prakanker jinak atau ganas hal ini terjadi karena paparan sinar UV-B dapat memicu radikal bebas (Reactive Oxygen Species (ROS)). Untuk mengatasi kerusakan sel dan stres oksidatif karena paparan UV-B, salah satunya dapat digunakan antioksidan. (Ebtavanny et al., 2021)

3. Kanker kulit merupakan penyakit ganas yang umum terjadi pada manusia seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini dikaitkan dengan paparan karsinogen yang intens serta factor resiko yang sangat dipengaruhi oleh paparan sinar UV-B dan pigmentasi kulit. Sinar UV-B dapat merusak DNA yang menyusun gen. Bila kerusakan gen cukup parah, sel kulit dapat tumbuh tak terkontrol, dan tak beraturan menjadi kanker kulit salah satunya yaitu kanker kulit non melanoma yang terjadi karena kombinasi dari berbagai faktor, yaitu kebiasaan terpapar sinar matahari, pekerjaan dan tingkat pigmentasi kulit (Wedayani et al., 2022). Perlindungan dari paparan matahari secara fisik untuk menutupi tubuh terutama pada kulit menggunakan payung, topi, jaket dan pakaian Panjang (Marbun et al., 2023).

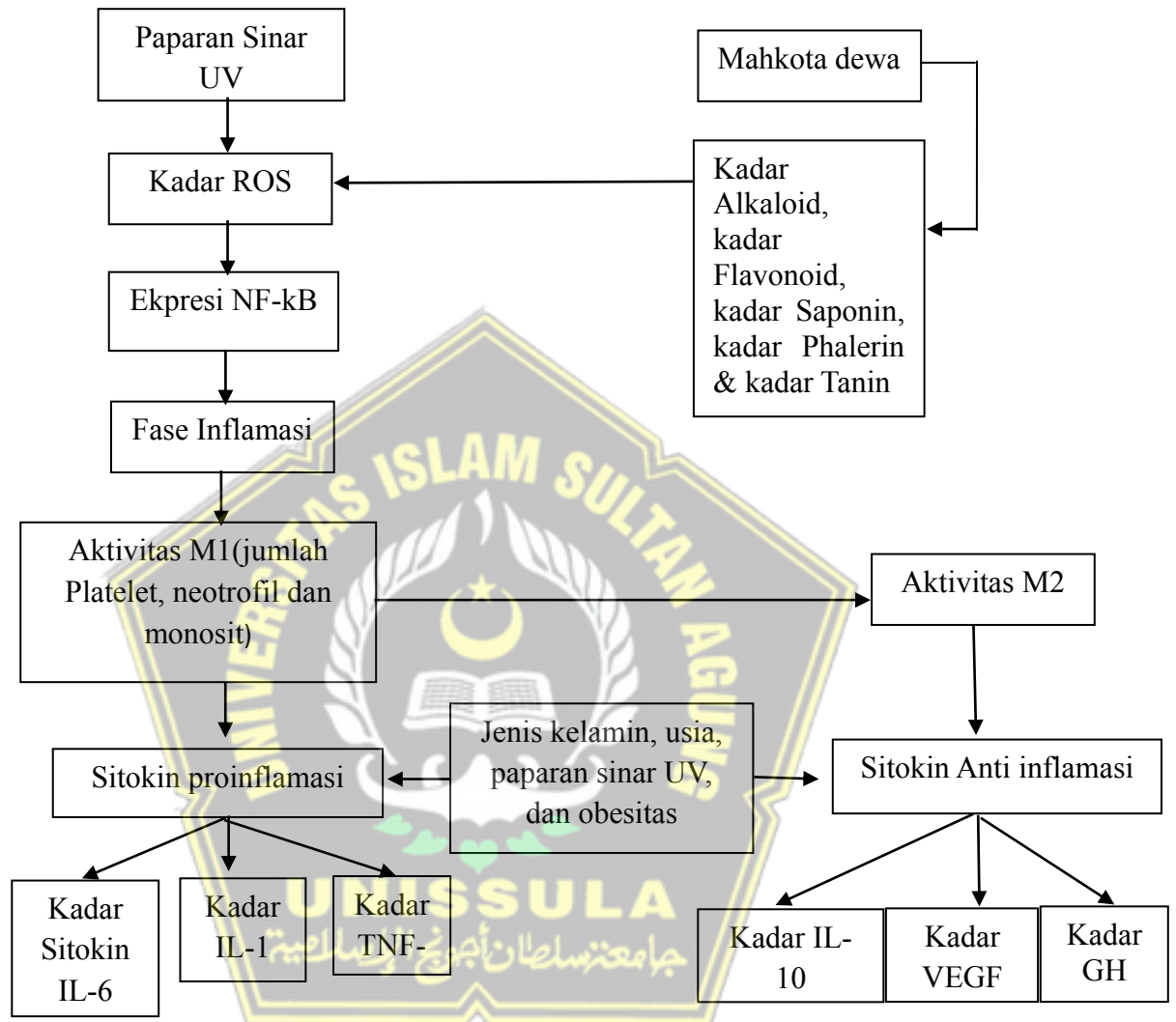
2.6 Hubungan ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar VEGF

Paparan sinar ultraviolet dapat memicu pembentukan ROS, yang merupakan bentuk dari stress oksidatif akibat produksi radikal bebas (Li & Trush, 2016). Radikal bebas yang dihasilkan oleh radiasi ultraviolet bersifat reaktif dan tidak stabil, sehingga dapat menyebabkan peradangan dan inflamasi. Hal ini akan meningkatkan kadar VEGF sebagai respon akibat kerusakan DNA. Proses inflamasi akan mengaktifasi sitokin-sitokin inflamasi seperti IL-1, TNF- α dan prostaglandin E2 (PGE2). Aktivasi dari sitokin tersebut akan mengekspresikan factor pertumbuhan, yaitu VEGF yang berperan dalam proses perbaikan (Jiang et al., 2022). Peningkatan VEGF

akan menjadi factor pembentukan pembuluh darah baru dalam proses perbaikan akibat peradangan, namun peningkatan yang berlebih akibat kerusakan DNA karena paparan sinar UV justru akan memperparah inflamasi dan menjadi factor yang memberikan fasilitas untuk sel abnormal tumbuh dan berkembang pada proses angiogenesis (Prafitasari & Nugraha, 2020). Oleh karena itu, Untuk menetralkan radikal bebas, dapat digunakan antioksidan alami, seperti ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang mengandung zat aktif flavonoid dan berperan sebagai antioksidan serta antiangiogenesis. Tanaman ini berpotensi menghambat efek radikal bebas dari sinar ultraviolet dan menekan produksi VEGF agar tetap dalam keadaan stabil sehingga dapat digunakan sebagai alternatif antioksidan dan mengurangi resiko terjadinya kerusakan kulit akibat paparan sinar UV-B.

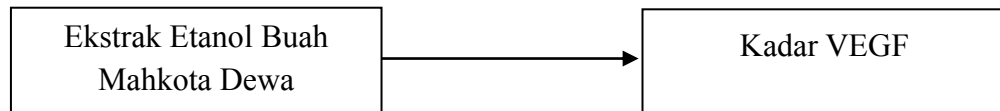


2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. 8 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 9 Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa (*Phaleria Macrocarpa*) berpengaruh terhadap kadar VEGF pada tikus yang dipapar sinar UV.



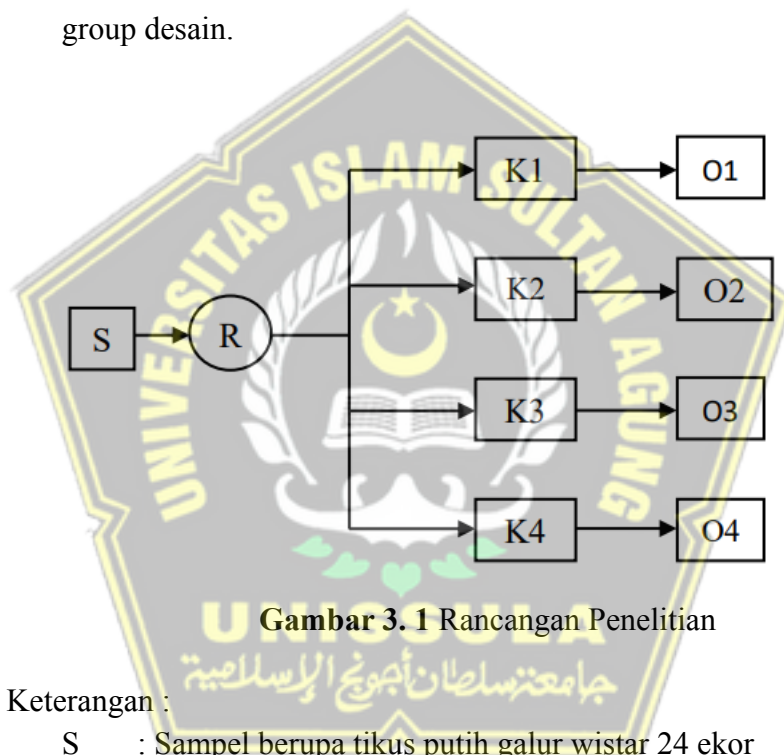
BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis penelitian dan Rancangan Penelitian

3.1.1. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental yang dilakukan menggunakan tikus sebagai hewan uji.

3.1.2. Rancangan penelitian yang digunakan adalah post test only control group desain.



Gambar 3. 1 Rancangan Penelitian

Keterangan :

S : Sampel berupa tikus putih galur wistar 24 ekor

R : Randomisasi

K1 : Kelompok normal tanpa perlakuan dan diberi pakan standar terdiri atas 6 ekor tikus putih galur wistar

K2 : Kelompok kontrol negatif yang diberikan paparan sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm^2 setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.

- K3 : Kelompok perlakuan I yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 1,022 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- K4 : Kelompok perlakuan II yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 2,044 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- O1 : Observasi kadar VEGF kelompok normal tanpa perlakuan.
- O2 : Observasi kadar VEGF kelompok kontrol negatif yang diberikan paparan sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- O3 : Observasi kadar VEGF kelompok perlakuan yang diberikan yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 1,022 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- O4 : Observasi kadar VEGF kelompok perlakuan yang diberikan yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 2,044 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-

B dengan dosis 160 MJ/cm^2 setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Pemberian dosis ekstrak etanol buah mahkota dewa.

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar VEGF.

3.2.1.3 Variabel Prakondisi

Variable prakondisi dalam penelitian ini adalah paparan sinar UV.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Dosis Pemberian Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa

Proses ekstrak Buah mahkota dewa dilakukan menggunakan pelarut etanol 70% dengan metode maserasi.

Ekstrak buah mahkota dewa diberikan sebanyak 2cc secara oral dengan dosis 1,022 mg/hari dan 2,044 mg/hari selama 7 hari.

Skala data : nominal

3.2.2.2 Kadar VEGF

Kadar VEGF merupakan jumlah VEGF dalam serum darah tikus galur wistar yang diukur dengan

menggunakan metode ELISA dengan Human VEGF Immunoassay Quantikine ELISA kit no. catalog OD450, dan kuantifikasi menggunakan ELISA Reader (iMark Microplate Absorbance). Proses ini dilakukan di laboratorium PAU Gadjah mada.

Skala data : rasio

3.2.2.3 Paparan Sinar UV

Dalam penelitian ini, sinar UV yang digunakan adalah jenis UV-B. Pemaparan dilakukan pada tikus satu kali sehari setiap pagi selama 20 menit dengan dosis 160 MJ/cm² dan jarak penyinaran 10 cm. Pemaparan sinar UV-B dilakukan selama 7 hari.

Skala data : Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi tikus yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang ada dari laboratorium PAU Universitas Gadjah Mada.

3.3.2 Sampel

3.3.2.1 Besar Sampel

Untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federrer yaitu :

$$(n - 1)(t - 1) > 15$$

$$(n - 1)(4 - 1) > 15$$

$$3(n - 1) > 15$$

$$3n - 3 > 15$$

$$3n > 18$$

$$n > 6$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok

n = jumlah subjek per kelompok

Dari rumus diatas didapatkan besar sampel untuk tiap perlakuan minimal 6 ekor tikus. Pada penelitian terdapat 4 kelompok penelitian, maka jumlah sampel seluruhnya sebanyak 24 ekor tikus. Setiap kelompok perlakuan diberikan 2 tikus cadangan jika terdapat sampel yang *drop out*.

3.3.2.2 Kriteria Inklusi

Pada penelitian ini memiliki kriteria inklusi meliputi :

- a. Tikus dengan jenis kelamin Jantan
- b. Usia tikus 2,5-3 bulan
- c. Bobot tikus 170-200 gram
- d. Tikus dalam keadaan sehat dan tidak ada kelainan anatomis

3.3.2.3 Kriteria drop-out

Kriteria drop-out dalam penelitian ini adalah tikus sakit dan tikus mati.

3.3.2.4 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel sebanyak 24 ekor tikus putih Jantan galur wistar yang memenuhi kriteria inklusi, selanjutnya dibagi menjadi 4 kelompok melalui Teknik random sampling, yang meliputi kelompok control normal, kelompok control negatif, kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2.

3.4.1 Instrumen Penelitian

Peralatan yang dibutuhkan adalah kandang tikus beserta tempat pakan dan minumnya, merek lampu UB, WATTtimbangan tikus, sarung tangan lateks, pelindung mata, jas laboratorium, *microplate reader* dengan panjang gelombang 450 nm, inkubator 37 °, *Automated plate washer*, *multi-channel pipette/5ml pipetto*, *Precision single* (0.5-10µL, 5-50µL, 20-200µL, 200-1000µL) , *multi-channel pipette* , *disposable tips*, *sterile tubes and eppendorf tubes* , *absorbent paper loading slot*, *RAT IL-6 Elisa Kit*, *cabinet dryer*, *centrifuge*, *sput* ,pipet hematokrit, mesin *Rotary evaporator*.

3.4.2 Bahan Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan bahan buah mahkota dewa, serum tikus putih jantan galur wistar, etanol 70%, *deionized* atau *distilled water*, pakan standar, dan aquades.

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Cara pembuatan dan pemberian dosis ekstrak etanol buah mahkota dewa

Buah mahkota dewa dicuci dengan air lalu dikeringkan dengan menggunakan cabinet dryer 40°. Setelah itu, dihancurkan dengan blender sampai menjadi serbuk, kemudian diayak dengan menggunakan ayakan. Lalu sampel buah mahkota dewa di ekstraksi dengan metode maserasi. Sampel buah mahkota dewa di rendam di dalam etanol 70 % sebagai pelarut dengan perbandingan 1:5. Setelah itu, ekstrak etanol buah mahkota dewa di inkubasi selama 48 jam dengan pengadukan pada suhu kamar. Kemudian, perendaman hasil remaserasi disaring dengan menggunakan kertas saring untuk memperoleh filtrat pertama dan simplisia, kemudian di ekstrak kembali menggunakan etanol 70% dan didiamkan selama 3 hari untuk memperoleh filtrat kedua, lalu kedua filtrat tersebut digabungkan. Kemudian filtrat dievaporasi dengan mesin *rotary evaporator* untuk memisahkan etanol 70% dari ekstrak buah mahkota dewa. Pada penelitian ini, dosis ekstrak buah mahkota dewa diberikan dengan

dosis 1,022 mg/hari dan dosis 2,044 mg/hari pada 2 kelompok yang berbeda.

3.5.2 Pemaparan Sinar UV

Pemaparan sinar UV diberikan dengan dosis 160 MJ/cm dengan jarak 10 cm sebanyak 1 kali dalam sehari setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari.

3.5.3 Prosedur penelitian

Penelitian dilakukan selama 7 hari di pusat study pangan dan gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan prosedur :

1. Tikus galur wistar yang dipilih yang berusia 2,5 hingga 3 bulan dan memiliki bobot 170-200 gram, tikus dalam keadaan sehat dan tanpa kelainan anatomis, diambil 24 ekor tikus dari seluruh populasi tikus di Laboratorium PAU Universitas Gadjah Mada.
2. Tikus galur wistar tersebut diadaptasikan dengan lingkungan nya selama 7 hari di Universitas Gadjah Mada.
3. Tikus dikelompokkan menggunakan Teknik random sampling, Dimana hewan coba yang telah diadaptasi selama 7 hari, diacak dan dibagi dalam 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus, untuk dijadikan sebagai sampel penelitian.

3.5.4 Pemberian perlakuan

- a. kelompok normal (K1): Tikus putih jantan galur wistar tidak diberikan paparan sinar UV-B dan tidak diberikan ekstrak buah mahkota dewa.
- b. kelompok control negatif (K2): Tikus putih jantan galur wistar diberikan paparan sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm^2 sebanyak satu kali sehari setiap pagi selama 20 menit pada tiap paparan dengan jarak penyinaran 10 cm selama 7 hari.
- c. kelompok perlakuan I (K3): Tikus putih jantan galur wistar diberikan ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 1,022 mg/hari dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm^2 sebanyak satu kali sehari setiap pagi selama 20 menit pada tiap paparan dengan jarak penyinaran 10 cm selama 7 hari.
- d. kelompok perlakuan 2 (K3): Tikus putih jantan galur wistar diberikan ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 2,044 mg/hari dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm^2 sebanyak satu kali sehari setiap pagi selama 20 menit pada tiap paparan dengan jarak penyinaran 10 cm selama 7 hari.

3.5.5 Cara Pengambilan Darah

Darah tikus diambil dengan cara menusukkan pipet hematokrit melalui vena mata menggunakan spuit, kemudian darah ditampung di tabung eppendorf, lalu diamkan seluruh sampel darah selama 2 jam pada suhu ruang atau semalaman pada suhu $2-8^\circ \text{C}$. Selanjutnya sample

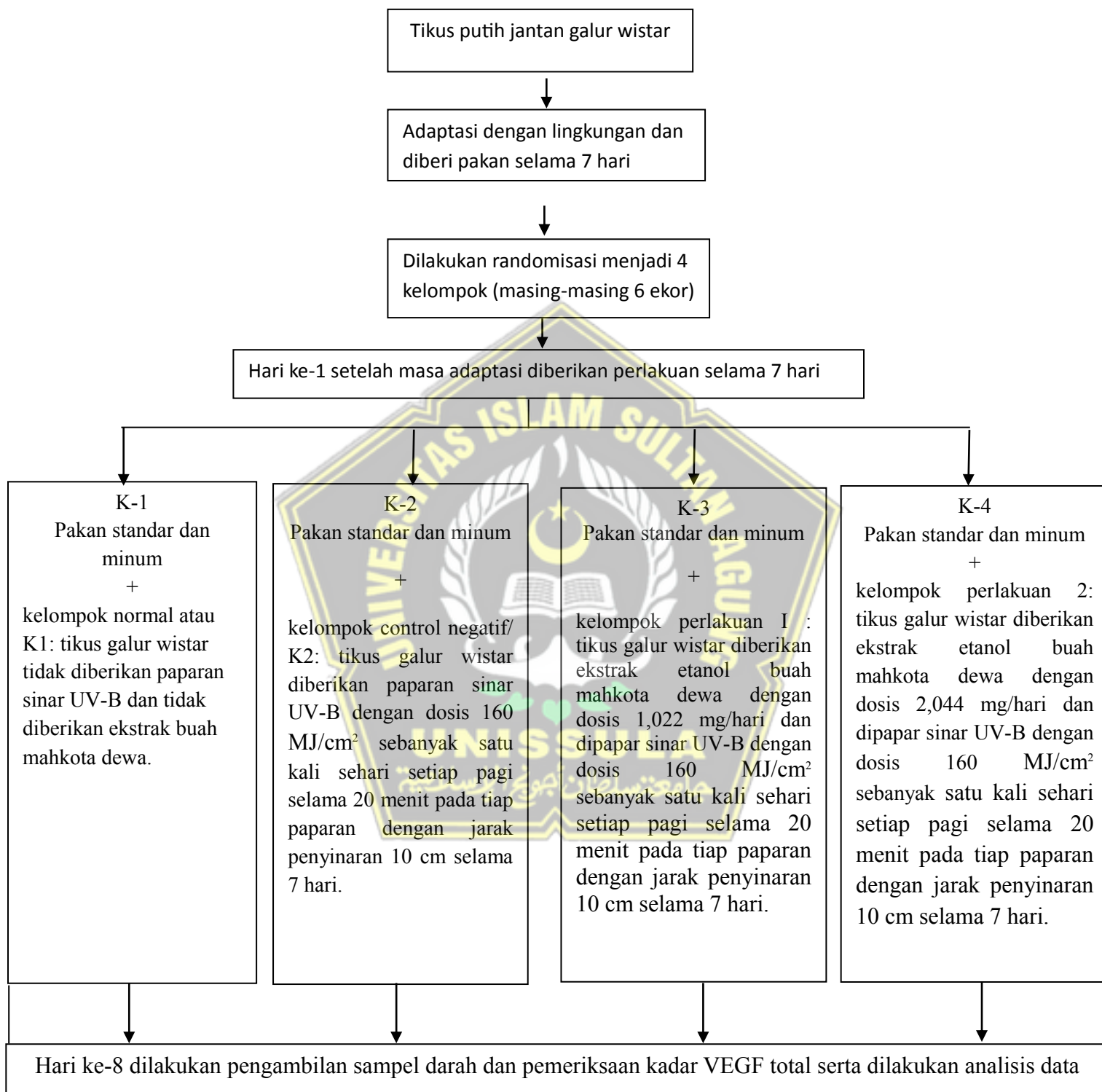
disentrifus untuk memisahkan darah dan serum dengan kecepatan 3000 rpm selama 10-15 menit dan segera alikuot supernatant (serum) dan simpan sampel pada suhu -20 atau -80 °C sampai digunakan untuk pemeriksaan kadar VEGF.

3.5.6 Cara Pemeriksaan Kadar VEGF

Sampel yang didapat dilakukan tes ELISA untuk menentukan tingkat kadar VEGF dengan menggunakan Human VEGF Immunoassay Quantikine ELISA kit no. catalog OD450, dan kuantifikasi menggunakan ELISA Reader (iMark Microplate Absorbance).



3.5.7 Alur Penelitian



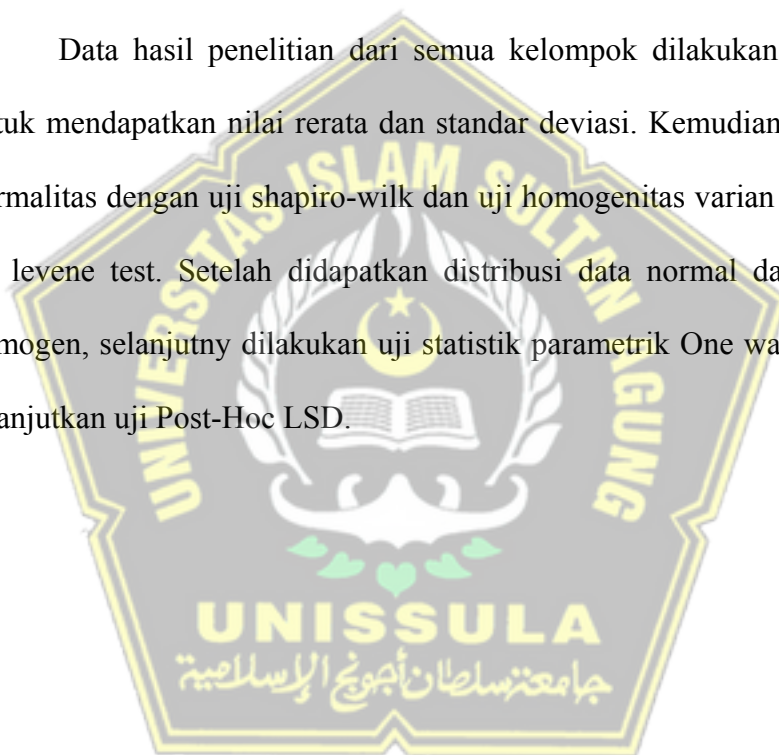
Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.6 Tempat Dan Waktu

Penelitian dilakukan selama 14 hari pada bulan Juli-Agustus 2024 dengan 7 hari masa adaptasi dan 7 hari setelahnya dilakukan perlakuan pada hewan coba serta pengukuran VEGF yang dilakukan di Laboratorium PAU Universitas Gadjah Mada.

3.7 Analisa Hasil

Data hasil penelitian dari semua kelompok dilakukan uji deskriptif untuk mendapatkan nilai rerata dan standar deviasi. Kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji shapiro-wilk dan uji homogenitas varian menggunakan uji levene test. Setelah didapatkan distribusi data normal dan varian data homogen, selanjutnya dilakukan uji statistik parametrik One way Anova yang dilanjutkan uji Post-Hoc LSD.



BAB IV

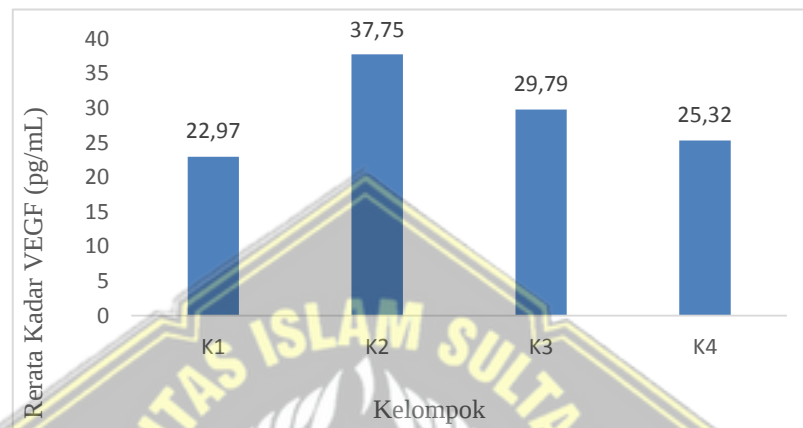
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar VEGF pada tikus putih galur wistar yang dipapar sinar UV-B dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama 14 hari. Besar sampel sebanyak dua puluh empat ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok normal (K1), kelompok yang diberikan paparan sinar UV-B sebagai kontrol negatif (K2), kelompok yang dipapar sinar UV-B dan diberi ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 1,022 mg/hari sebagai kelompok perlakuan satu (K3), kelompok yang dipapar sinar UV-B dan diberi ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 2,044 mg/hari sebagai kelompok perlakuan dua (K4). Tidak ada tikus yang *drop out* selama penelitian berjalan.

Setelah pemberian perlakuan selama 7 hari, pada hari ke-8 dilakukan pengukuran kadar VEGF pada darah dengan menggunakan metode ELISA. Setelah didapatkan rerata kadar VEGF selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro wilk* dan uji homogenitas dengan *levane test*. Dari hasil uji normalitas dan homogenitas selanjutnya dilakukan uji ANOVA dan post-Hoc LSD. Perbandingan tinggi rendahnya kadar VEGF antar kelompok disajikan pada gambar 4.1. Data rerata kadar VEGF, hasil uji normalitas, hasil uji homogenitas, dan hasil uji ANOVA disajikan pada tabel 4.1.

Gambar 4.1 menunjukkan bahwa rerata kadar VEGF tertinggi pada kelompok kontrol negatif (K1) dan terendah adalah kelompok normal. Urutan rerata kadar VEGF dari yang paling tinggi ke rendah yaitu K2, K3, K4, dan K1.



Gambar 4.1 Diagram Rerata Kadar VEGF

Tabel 4. 1 Rerata kadar VEGF, Uji Normalitas, Uji Homogen dan Uji One Way Anova

Kelompok Perlakuan	Rerata $\pm$ SD (mg/Dl)	Nilai <i>p</i>		
		<i>Shapiro wilk</i>	<i>Levene</i>	<i>One Way Anova</i>
Normal (K1)	22,97 $\pm$ 0,79	0,091*	0.544	<0.001**
Kontrol negatif (K2)	37,75 $\pm$ 0,75	0,619*		
Perlakuan 1 (K3)	29,76 $\pm$ 0,61	0,985*		
Perlakuan 2 (K4)	25,32 $\pm$ 0,90	0,483*		

Keterangan:

* = data terdistribusi normal ($p > 0.05$)

** = signifikan ($p < 0.05$)

Pada tabel 4.1 dari hasil uji normalitas terlihat bahwa data rerata kadar VEGF pada kelompok normal (K1), kontrol negatif (K2), perlakuan 1 (K3) dan perlakuan 2 (K4) seluruhnya berdistribusi normal ($p > 0.05$). Dari uji homogenitas diperoleh nilai $p = 0.544$ ($p > 0.05$) ini menunjukkan bahwa

varian data bersifat homogen. Dari hasil uji *One Way ANNOVA* didapatkan nilai $p = <0,001$ ($P <0,05$), yang menunjukkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang berbeda signifikan. Untuk mengetahui antar kelompok mana saja yang berbeda, selanjutnya dilakukan uji *Post-Hoc* LSD yang hasilnya disajikan pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Uji Post Hoc LSD

Kelompok		<i>p value</i>
		<i>post hoc LSD</i>
K1	K2	0.0001*
	K3	0.0001*
	K4	0.0001*
K2	K3	0.0001*
	K4	0.0001*
K3	K4	0.0001*

Keterangan * = signifikan ($p <0.05$)

Pada Tabel 4.2 hasil uji *Post-Hoc* LSD menunjukkan bahwa antara kelompok control normal (K1) dengan kelompok kontrol negatif (K2) kadar VEGF berbeda signifikan dan K2 lebih tinggi dibanding K1. Antara kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4) kadar VEGF berbeda signifikan, dimana K3 dan K4 lebih rendah dibandingkan dengan K2. Pada kelompok perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4) berbeda signifikan, K4 lebih rendah daripada K3. Jika dibandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok normal terdapat perbedaan signifikan dimana, kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok control normal. Dengan demikian, kelompok

perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4) masih belum mencapai kadar VEGF seperti kelompok kontrol normal (K1).

4.2 Pembahasan Hasil

Kadar VEGF pada kelompok kontrol negatif (K2) dibandingkan dengan kelompok normal (K1) menunjukkan bahwa paparan sinar UV-B meningkatkan kadar VEGF. Sesuai dengan penelitian Ansary et al. 2021 yang mengemukakan bahwa terdapat peningkatan kadar VEGF sebagai respon tubuh karena terjadi kerusakan DNA akibat paparan sinar UV-B. Paparan sinar UV-B mengandung radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif sehingga terjadi reaksi inflamasi. Hal ini akan mengaktifkan sistem ROS yang menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel, oksidasi protein, putusnya untaian DNA dan disfungsi mitokondria. Ketidakseimbangan antioksidan endogen menyebabkan stres oksidatif (Wei et al., 2024).

Radiasi UV-B dapat menurunkan aktivitas enzim antioksidan, seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutathione peroksidase (GSH-Px), sehingga meningkatkan produksi ROS di kulit. Produksi ROS yang diinduksi UV-B merangsang ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2), yang meningkatkan produksi mediator inflamasi seperti inducible nitric oxide synthase (iNOS). Akumulasi dari ROS mengaktifkan jalur persinyalan proinflamasi seperti NF- κ B yang berperan dalam transkripsi berbagai mediator inflamasi seperti IL-1, TNF- α dan prostaglandin E₂ (PGE₂). Mediator tersebut akan mengaktivasi faktor transkripsi HIF- α pada kondisi hipoksia atau stress oksidatif. Jalur ini meningkatkan sintesis VEGF oleh keratinosit, fibroblas dan sel endotel local.

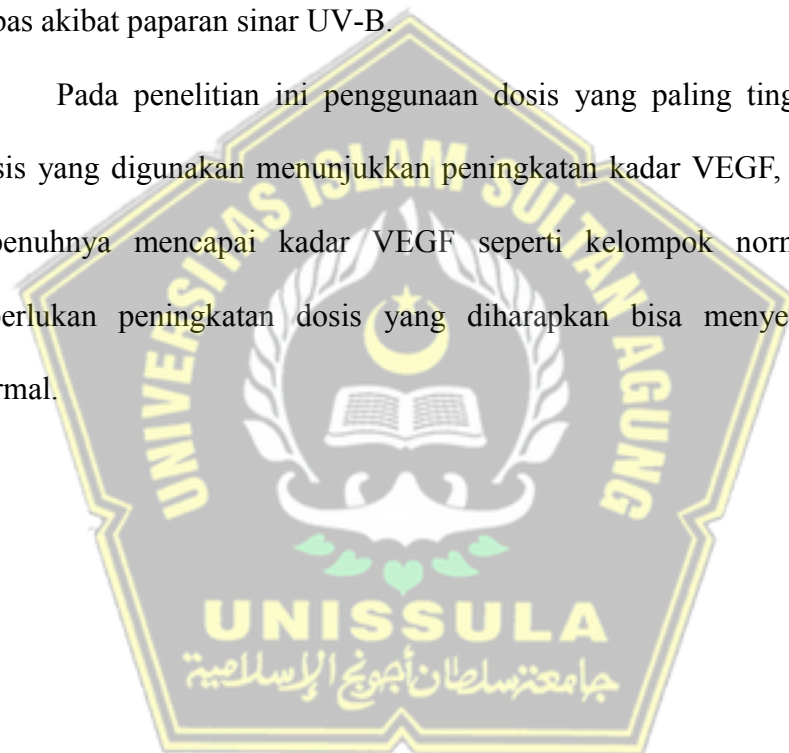
VEGF memiliki peranan penting dalam perbaikan jaringan dengan memfasilitasi infiltrasi sel imun ke area yang rusak. Namun, jika ROS dan inflamasi tidak terkendali akibat paparan radiasi UV-B maka ekspresi gen VEGF akan menjadi berlebih dan memperburuk kerusakan jaringan (Ansary et al. 2021).

Setelah terjadinya inflamasi akan dilanjutkan dengan proses perbaikan atau proliferasi yang ditandai dengan peningkatan sitokin antiinflamasi dan pembentukan jaringan ikat serta terjadinya proses angiogenesis yang distimulasi oleh factor-faktor pertumbuhan seperti EGF, VEGF dan TGF- β . Sel endotel akan bermigrasi ke sekitar luka dan membentuk neovaskularisasi, sementara itu sel otot polos bermigrasi ke sekitar endotel pembuluh darah membentuk pembuluh darah baru untuk menutrisi perbaruan jaringan (Jiang et al., 2022). Proses ini membutuhkan kadar VEGF yang stabil dengan menekan system ROS untuk mengontrol kadar VEGF sehingga mendukung perbaikan melalui proses angiogenesis tanpa memicu efek samping yang merugikan (Florek, 2024).

Ekstrak buah mahkota dewa sudah terbukti sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mencegah produksi kadar VEGF. Hal ini terjadi karena ekstrak etanol buah mahkota dewa memiliki kandungan flavonoid dan terpenoid (Barung et al., 2021). Flavonoid mempunyai senyawa hidroksil (OH⁻) dapat bereaksi dengan radikal bebas sebagai penangkap radikal bebas. Kandungan senyawa dari flavonoid dan terpenoid dapat menghambat sinyal inflamasi melalui penekanan NF- κ B (Kamelnia et al., 2023; Kesuma, 2015).

Pada kelompok perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4) jika dibandingkan dengan kelompok control negatif (K2) terbukti bahwa pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa dapat menekan produksi kadar VEGF akibat paparan sinar UV-B tetapi masih belum bisa mencapai kadar VEGF seperti kelompok kontrol normal (K1). Hal ini dikarenakan kandungan antioksidan pada dosis 1 dan 2 belum mampu menetralkan keseluruhan radikal bebas akibat paparan sinar UV-B.

Pada penelitian ini penggunaan dosis yang paling tinggi diantara 2 dosis yang digunakan menunjukkan peningkatan kadar VEGF, namun belum sepenuhnya mencapai kadar VEGF seperti kelompok normal, sehingga diperlukan peningkatan dosis yang diharapkan bisa menyerupai kondisi normal.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

5.1.1. Pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terbukti berpengaruh terhadap kadar VEGF pada tikus putih jantan galur wistar yang dipaparkan sinar UV-B

5.1.2. Rerata kadar VEGF pada tikus putih galur wistar pada kelompok normal (K1) adalah 22,97 pg/mL, kelompok kontrol negatif (K2) adalah 37,75 pg/mL, kelompok perlakuan 1 (K3) adalah 29,76 pg/mL, kelompok perlakuan 2 (K4) adalah 25,32 pg/mL.

5.1.3. Hasil analisis menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok normal, kelompok kontrol negatif, dan kelompok perlakuan di mana dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan 2 (K4) lebih efektif menekan produksi kadar VEGF dibandingkan dengan dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan 1 (K3).

5.2 Saran

Sehubungan dengan keterbatasan dan kekurangan dalam penelitian ini, maka untuk penelitian selanjutnya disarankan sebagai berikut:

5.2.1 Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan metode yang sama tetapi dengan dilakukan peningkatan dosis pemberian ekstrak buah mahkota dewa.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, M. W., Hussain, M., Qamar, M., Ali, S., Shafiq, Z., Wilairatana, P., & Mubarak, M. S. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory effects of peganum harmala extracts: An in vitro and in vivo study. *Molecules*, 26(19). <https://doi.org/10.3390/molecules26196084>
- Al-Amer, O. M. (2022). The role of thrombin in haemostasis. In *Blood Coagulation and Fibrinolysis* (Vol. 33, Issue 3, pp. 145–148). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001130>
- Anggun, Q., Dwi Fitriyani, Muhamad Ramadhan, & Um Abdiyah. (2019). Makalah Morfologi Tumbuhan “Mahkota Dewa.”
- Angmalisang, E. C. (2020). Peran Sinyal Ephrin-B2/EPH-B4 pada Angiogenesis Postnatal. *Jurnal Biomedik:JBM*, 12(2), 77. <https://doi.org/10.35790/jbm.12.2.2020.29161>
- Ansary, T. M., Hossain, M. R., Kamiya, K., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2021a). Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22083974>
- Ansary, T. M., Hossain, M. R., Kamiya, K., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2021b). Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22083974>
- Antimikroba Ekstrak Buah Mahkota Dewa sebagai Hand Sanitizer Alami Ayu Charina Mahayuni, A. T., & Made Agus Gelgel Wirasuta, I. (2022). Review Artikel (Vol. 1, Issue 1).
- Banerjee, K., Madhyastha, R., Nakajima, Y., Maruyama, M., & Madhyastha, H. (2021). Nanoceutical adjuvants as wound healing material: Precepts and prospects. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22094748>
- Barratt, S. L., Flower, V. A., Pauling, J. D., & Millar, A. B. (2018). VEGF (Vascular endothelial growth factor) and fibrotic lung disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19051269>
- Barung, E., Dumanauw, J., Duri, M., & Kalonio, D. (2021). Egg white-induced inflammation models: A study of edema profile and histological change of rat's paw. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 12(2), 109–112. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_262_20

- Bokhari, S. M. Z., & Hamar, P. (2023). Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D): An Angiogenesis Bypass in Malignant Tumors. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 17). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms241713317>
- Borges, M. C., Oliveira, I. O., Freitas, D. F., Horta, B. L., Ong, K. K., Gigante, D. P., & Barros, A. J. D. (2017). Obesity-induced hypoadiponectinaemia: The opposite influences of central and peripheral fat compartments. *International Journal of Epidemiology*, 46(6), 2044–2055. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx022>
- Bowers, J. M., Hamilton, J. G., Lobel, M., Kanetsky, P. A., & Hay, J. L. (2021). Sun Exposure, Tanning Behaviors, and Sunburn: Examining Activities Associated With Harmful Ultraviolet Radiation Exposures in College Students. *Journal of Primary Prevention*, 42(5), 425–440. <https://doi.org/10.1007/s10935-021-00638-z>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 6). www.impactjournals.com/oncotarget/
- Dumanauw, J. M., Elsi Minggus, R., Rintjap, D. S., Rumagit, B., & Maramis Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Manado, R. N. (n.d.). Efek Farmakologi Tanaman Mahkota Dewa (Phaleria Macrocarpa (Scheff.) Boerl) (Studi Literatur) Pharmacological Effects Of The God's Crown Plant (Phaleria Macrocarpa (Scheff.) Boerl) (Literature Study).
- Ebtavanny, T. G., Ratri, O. L., & Puspita, O. E. (n.d.). Pharmaceutical Journal Of Indonesia Systematic Literature Review: Efektivitas Ekstrak Kopi Sebagai Antioksidan Dalam Mengatasi Photoaging. In *Pharmaceutical Journal Of Indonesia 2021* (Vol. 7, Issue 1). <http://pji.ub.ac.id>
- Florek, K., Mendyka, D., & Gomulka, K. (2024). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in the Cardiovascular System. In *Biomedicines* (Vol. 12, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051055>
- Heinrich, M., Mah, J., & Amirkia, V. (2021). Alkaloids used as medicines: Structural phytochemistry meets biodiversity—An update and forward look. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules26071836>
- Jiang, H., Zhou, X., & Chen, L. (2022). Asiaticoside delays senescence and attenuate generation of ROS in UV-exposure cells through regulates TGF- β 1/Smad pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24(5). <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11603>

- Kamelnia, E., Mohebbati, R., Kamelnia, R., El-Seedi, H. R., & Boskabady, M. H. (2023). Anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-oxidant effects of *Ocimum basilicum* L. and its main constituents: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 26(6), 617–627. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2023.67466.14783>
- Lee, C., Chen, R., Sun, G., Liu, X., Lin, X., He, C., Xing, L., Liu, L., Jensen, L. D., Kumar, A., Langer, H. F., Ren, X., Zhang, J., Huang, L., Yin, X., Kim, J. K., Zhu, J., Huang, G., Li, J., ... Li, X. (2023). VEGF-B prevents excessive angiogenesis by inhibiting FGF2/FGFR1 pathway. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01539-9>
- Li, Y. R., & Trush, M. (2016). Defining ROS in Biology and Medicine. *Reactive Oxygen Species*, 1(1). <https://doi.org/10.20455/ros.2016.803>
- Mahardani, Oktavia, & Yuanita, L. (n.d.). Efek Metode Pengolahan Dan Penyimpanan Terhadap Kadar Senyawa Fenolik Dan Aktivitas Antioksidan.
- Maisarah, M., Chattri, M., & Advinda, L. (n.d.). Characteristics and Functions of Alkaloid Compounds as Antifungals in Plants Karakteristik dan Fungsi Senyawa Alkaloid sebagai Antifungi pada Tumbuhan.
- Mamatha, S. 2020, Reddy, P. P., Voruganti, A., Reddy, V. A., Bakshi, V., Boggula, N., & Professor, A. (n.d.). *Phaleria macrocarpa* (scheff.) Boerl: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Chemistry Research Journal*, 2020(3), 51–61. www.chemrj.org
- Marbun, F. K., Tarigan, S. B., & Sudarti, S. (2023a). Tinjauan Analisis Manfaat dan Dampak Sinar Ultraviolet Terhadap Kesehatan Manusia. *Jurnal Penelitian Inovatif*, 3(3), 605–612. <https://doi.org/10.54082/jupin.235>
- Meisha, A. (2023). Bahaya Paparan Sinar Ultraviolet Terhadap Mata. <https://www.foreyes.com/blog/i-accidentally-looked-at-uv-light-will-i-be-okay/>
- Mierza, V., Antolin, A., Ichsani, A., Dwi, N., Sridevi, S., & Dwi, S. (2023). Research Article: Isolasi dan Identifikasi Senyawa Terpenoid. *Jurnal Surya Medika*, 9(2), 134–141. <https://doi.org/10.33084/jsm.v9i2.5681>
- Mukhtar Bagian Faal Fakultas Kedokteran Univ YARSI, D. (n.d.). Kedokteran Makrofag Pada Jaringan Adiposa Obes Sebagai Penanda Terjadinya Resistensi Insulin.
- Noer, S., Pratiwi, R. D., & Gresinta, E. (2018). Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid) sebagai Kuersetin Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia* L.). *Jurnal Eksakta*, 18(1), 19–29. <https://doi.org/10.20885/eksakta.vol18.iss1.art3>

- Prafita Ekasari, D., & Nugraha, R. H. (n.d.). Tinjauan Literatur Efek Astaxanthin Pada Angiogenesis Dan Jaringan Granulasi Luka Bakar.
- Putu, I., Octavian, Y., & Kunci, K. (n.d.). Humantech Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia Review: Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia Tirucalli* L.).
- Russo, B., Brembilla, N. C., & Chizzolini, C. (2020). Interplay between keratinocytes and fibroblasts: A systematic review providing a new angle for understanding skin fibrotic disorders. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00648>
- Saman, H., Raza, S. S., Uddin, S., & Rasul, K. (2020). Inducing angiogenesis, a key step in cancer vascularization, and treatment approaches. In *Cancers* (Vol. 12, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers12051172>
- Savera, T. R., Suryawan, W. H., & Setiawan, A. W. (2020). Deteksi Dini Kanker Kulit Menggunakan K-Nn Dan Convolutional Neural Network. 7(2), 373–378. <https://doi.org/10.25126/jtiik.202072602>
- Shahidatul-Adha, M., Zunaina, E., & Aini-Amalina, M. N. (2022). Evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) level in the tears and serum of age-related macular degeneration patients. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08492-7>
- Trenti, A., Tedesco, S., Boscaro, C., Trevisi, L., Bolego, C., & Cignarella, A. (2018). Estrogen, angiogenesis, immunity and cell metabolism: Solving the puzzle. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19030859>
- Wedayani, N., Putri R, N. A., & Hidajat, D. (2022). Edukasi Tentang Pengenalan Tanda Gejala, Pencegahan dan Penanganan Kanker Kulit Sebagai Dampak Paparan Sinar Matahari dan Penggunaan Kosmetik Berbahan Kimia Berbahaya di Poli Kulit Rumah Sakit Akademik Universitas Mataram. *Jurnal Pengabdian Magister Pendidikan IPA*, 5(3), 223–226. <https://doi.org/10.29303/jpmpi.v5i3.2133>
- Wei, M., He, X., Liu, N., & Deng, H. (2024). Role of reactive oxygen species in ultraviolet-induced photodamage of the skin. In *Cell Division* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13008-024-00107-z>
- Yusharyahya, S. N. (2021). Mekanisme Penuaan Kulit sebagai Dasar Pencegahan dan Pengobatan Kulit Menua. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 9(2), 150. <https://doi.org/10.23886/ejki.9.49.150>