

**PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUNGA
TELANG (*Clitoria ternatea L*) TERHADAP EKSPRESI
PDGF DAN IL-6**

**(Study Eksperimental *in vivo* pada Tikus Wistar Jantan yang dipapar Sinar
UVB akut)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Desy Elia Pratiwi

MBK.2322010383

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SULTAN AGUNG
SEMARANG 2025**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea L*) TERHADAP EKSPRESI PDGF DAN IL-6

(Study Eksperimental *in vivo* pada Tikus Wistar Jantan yang dipapar Sinar
UVB akut)

Disusun Oleh:

Desy Elia Pratiwi

MBK.2322010383

Telah disetujui oleh:

Pembimbing I



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK: 0616116601

Pembimbing II



Dr. Drs. H. Israhanto Isradji, M. Si
NIK: 210189027

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



Dr. dr. Eko Setiawan Sp.B, FINACS
NIK: 210113160

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya 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 atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 24 Februari 2025



Desy Elia Pratiwi

KATA PENGANTAR



Dengan mengucapkan Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala Rahmat dan Karunianya pada penulis, pada akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul: **PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUNGA TELANG (*Clitoria ternatea L*) TERHADAP PDGF DAN IL-6** Study Eksperimental *in vivo* pada Tikus Wistar Jantan yang dipapar Sinar UVB akut.

Tesis ini ditulis dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Magister (S.2) Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari bahwa tesis dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis berterima kasih kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan kontribusi dalam menyelesaikan Tesis ini. Penulis ingin menyampaikan terima kasih sedalam-dalamnya kepada:

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 Biomedik.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H.,Sp.KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp. B selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes, selaku pembimbing I dan selaku Sekretaris Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Islam Sultan Agung Semarang, yang sudah bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis selama proses penulisan tesis.
5. Dr. Drs. H, Israhanto Isradji, M.Si, selaku pembimbing II dalam penelitian yang bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis selama proses penulisan tesis.
6. Dr. dr Setyo Trisnadi, SH, Sp.KF, Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes, dan Prof. Dr. Atina Husaana, M.Si.Apt selaku penguji I,II, dan III yang bersedia meluangkan waktu, memberikan kritik, saran membangun untuk perbaikan selama proses penyusunan tesis.
7. Seluruh tenaga pendidik dan staff administrasi di Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
8. Kepada suamiku tersayang, Reyhan Javier dan Anaku Alhamiz yang saya cintai, terimakasih atas dukungan dan pengertiannya selama menyelesaikan penulisan tesis ini.
9. Kepada ayahandaku Alex Zakaria dan ibundaku Yetty Eliana, ayahanda Diedy Faried dan Ibunda Dyah Anggraeni terimakasih atas perjuangan dan pengorbananya dalam membesarkan, mendukung dan mendidik Ananda, semoga bisa menjadi amal ibadah di sisi Allah SWT. Aamin ya Rabbal alamin.

Semarang, Februari 2025



Desy Elia Pratiwi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah Penelitian	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	7
2.1. <i>Platelet Derived Growth Factor</i> (PDGF).....	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Fungsi PDGF.....	9
2.1.3. Reseptor PDGF	10

2.2.	Interleukin 6 (IL-6)	11
2.2.1.	Peran Interleukin-6 (IL-6)	13
2.2.2.	Mekanisme kerja molekuler <i>Interleukin-6</i>	14
2.2.3.	Faktor-faktor yang mempengaruhi <i>Interleukin-6</i>	15
2.2.4.	Alat Ukur <i>Interleukin-6</i>	16
2.3.	<i>Clitoria ternatea L L</i>	16
2.3.1.	Definisi	16
2.3.2.	Kandungan senyawa aktif <i>Clitoria ternatea L L</i>	17
2.3.3.	Manfaat <i>Clitoria ternatea L L</i>	18
2.4.	Ultraviolet-B (UVB)	18
2.5.	Anatomi dan Histologi kulit	19
2.5.1.	Epidermis	19
2.5.2.	Dermis	20
2.6.	Pengaruh bunga <i>Clitoria ternatea L</i> terhadap Ekspresi PDGF dan IL-6 pada kulit yang dipapar UV-B	21
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		27
3.1.	Kerangka Teori	27
3.2.	Kerangka Konsep	30
3.3.	Hipotesis	30
BAB IV METODE PENELITIAN		31
4.1.	Rancangan Penelitian	31
4.2.	Variabel Penelitian	32
4.2.1.	Variabel Bebas	32
4.2.2.	Variabel Tergantung	32
4.3.	Subyek Penelitian dan Definisi Operasional	32
4.3.1.	Subyek Penelitian	32
4.3.2.	Definisi Operasional	33
4.4.	Teknik Pengambilan Sampel Penelitian	34

4.4.1. Kriteria Inklusi	34
4.4.2. Kriteria <i>Drop Out</i>	34
4.5. Besar Sampel.....	34
4.6. Alat dan Bahan.....	34
4.6.1. Alat.....	34
4.6.2. Bahan.....	35
4.7. Cara Penelitian	35
4.7.1. Perolehan <i>Ethical Clearance</i>	35
4.7.2. Cara Pembuatan Ekstrak Bunga Telang	36
4.7.3 Pembuatan sediaan gel ekstrak bunga telang.....	36
4.7.4. Penyinaran UVB dan Pemberian Perlakuan pada Subjek Percobaan..	37
4.7.5 Pengambilan Sampel Jaringan	37
4.7.6. PCR Deteksi Ekspresi Gen	39
4.7.7. Analisis Data Hasil Ekspresi Gen	41
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
4.9. Analisa data.....	41
4.10. Alur Penelitian	42
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
5.1 Hasil Penelitian.....	43
5.1.2 Hasil analisis ekspresi PDGF.....	44
5.1.3 Hasil analisis ekspresi IL-6.....	46
5.2 Pembahasan Hasil Penelitian.....	48
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	51
6.1 Kesimpulan.....	53
6.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	60
1. Ethical Clearance.....	60

2. Hasil Penelitian.....	61
3. Hasil SPSS EKSPRESI PDGF DAN IL-6	63
4. Dokumentasi.....	66



DAFTAR SINGKATAN



APP	: <i>Acute phase protein</i>
CPS	: <i>Cerebro spinal fluid</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
eNOS	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
GF	: <i>Growth factor</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IGF-1	: <i>Insulin growth factor 1</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
MMP	: <i>Matriks metaloproteinase</i>
MAPK	: <i>Mitogen activated protein kinase</i>
NO	: <i>Nitrit oksida</i>
Nrf2	: <i>Nuclear Respiration Factor 2</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
PKC3	: <i>Protein kinase C-3</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>
PAMPs	: <i>Pathog en associated molecular patterns</i>
PRRs	: <i>Pattern recognition receptors</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-β</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor Metalloproteinase</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
UV-B	: <i>Ultraviolet B</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Originalitas Penelitian	4
--	---



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Ekspresi Gen PDGF	8
Gambar 2.2. <i>Clitoria ternatea</i> L L	17
Gambar 2.3. Berbagai bentuk isomer senyawa flavonoid.....	18
Gambar 3.1. Kerangka Teori	29
Gambar 3.2. Kerangka konsep	30
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian	32



ABSTRAK

Latar Belakang: Paparan UVB dapat memicu inflamasi dan menghambat regenerasi kulit melalui penurunan PDGF dan peningkatan IL-6. *Clitoria ternatea* L. memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi, namun efektivitasnya sebagai gel topikal belum banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh gel ekstrak *Clitoria ternatea* terhadap ekspresi IL-6 dan PDGF pada tikus Wistar yang terpapar UVB.

Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental in vivo dengan desain Post Test Only Control Group. Sebanyak 24 ekor tikus Wistar (200–250 g) dibagi menjadi empat kelompok: K1 (kontrol sehat), K2 (basis gel + UV-B), K3 (gel *Clitoria ternatea* 5% + UV-B), dan K4 (gel *Clitoria ternatea* 10% + UV-B). Paparan UV-B dilakukan selama 15 menit/hari (160 mJ/cm²) selama 7 hari. Ekspresi PDGF dan IL-6 dianalisis dengan RT-qPCR. Uji statistik menggunakan Shapiro-Wilk, Levene, Kruskal-Wallis (PDGF), dan One-Way ANOVA (IL-6).

Hasil: Ekspresi PDGF tidak menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p=0,455$), dengan rata-rata ekspresi K1: $1,39\pm0,62$, K2: $1,39\pm0,61$, K3: $1,66\pm0,87$, dan K4: $1,52\pm1,88$. Ekspresi IL-6 juga serupa ($p=0,663$), rata-rata K1: $1,02\pm0,18$, K2: $1,11\pm0,33$, K3: $1,22\pm0,23$, dan K4: $1,16\pm0,26$. Pemberian gel *Clitoria ternatea* tidak berpengaruh signifikan pada ekspresi PDGF dan IL-6 pada kulit tikus yang terpapar UV-B.

Kesimpulan: Pemberian gel ekstrak *Clitoria ternatea* L. tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap ekspresi PDGF dan IL-6 pada kulit tikus Wistar yang terpapar sinar UVB. Baik dosis 5% maupun 10% tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam ekspresi kedua marker tersebut.

Kata Kunci: Paparan UVB, ekspresi PDGF, ekspresi IL-6, dan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L

ABSTRACT

Background: UVB exposure can trigger inflammation and inhibit skin regeneration by decreasing PDGF and increasing IL-6. *Clitoria ternatea* L. has antioxidant and anti-inflammatory properties, but its effectiveness as a topical gel has not been widely studied. This study aims to evaluate the effect of *Clitoria ternatea* extract gel on IL-6 and PDGF expression in Wistar rats exposed to UVB.

Methods: This study is an in vivo experimental study with a Post Test Only Control Group design. A total of 24 Wistar rats (200–250 g) were divided into four groups: K1 (healthy control), K2 (gel base + UV-B), K3 (5% *Clitoria ternatea* gel + UV-B), and K4 (10% *Clitoria ternatea* gel + UV-B). UV-B exposure was carried out for 15 minutes/day (160 mJ/cm²) for 7 days. PDGF and IL-6 expression were analyzed by RT-qPCR. Statistical tests using Shapiro-Wilk, Levene, Kruskal-Wallis (PDGF), and One-Way ANOVA (IL-6).

Results: PDGF expression did not show significant differences between groups ($p=0.455$), with an average expression of K1: 1.39 ± 0.62 , K2: 1.39 ± 0.61 , K3: 1.66 ± 0.87 , and K4: 1.52 ± 1.88 . IL-6 expression was also similar ($p=0.663$), an average of K1: 1.02 ± 0.18 , K2: 1.11 ± 0.33 , K3: 1.22 ± 0.23 , and K4: 1.16 ± 0.26 . Administration of *Clitoria ternatea* gel had no significant effect on PDGF and IL-6 expression in the skin of mice exposed to UV-B.

Conclusion: Administration of *Clitoria ternatea* L. extract gel did not have a significant effect on PDGF and IL-6 expression in the skin of Wistar rats exposed to UVB light. Both 5% and 10% doses showed no significant difference in the expression of the two markers.

Keywords: UVB exposure, PDGF expression, IL-6 expression, and *Clitoria ternatea* L extract gel

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Paparan kronik sinar *Ultraviolet B* (UV-B) menimbulkan peningkatan kadar *nitrit oksida* (NO) dan *reactive oxygen species* (ROS) dapat menginduksi pelepasan *diacylglycerol* (DAG) dan asam arachidonate yang mengaktifkan *protein kinase C-3* (PKC3)¹ sehingga menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi dan menghambat pelepasan growth factor seperti *platelet derived growth factor* (PDGF).² PDGF memicu proliferasi fibroblas, yang berperan dalam sintesis kolagen dan regenerasi matriks ekstraseluler (ECM). Paparan UVB dapat mengganggu proses ini, sehingga menilai kadar PDGF memberikan indikasi tentang kerusakan atau perbaikan jaringan.² Ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L*) diketahui memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan potensi regeneratif.³ Namun, penggunaan ekstrak ini dalam bentuk gel topikal untuk melindungi kulit dari kerusakan UVB belum banyak diteliti.

Paparan UVB berlebih menimbulkan reaksi peradangan akut pada kulit.⁴ Efeknya berupa gangguan fungsi dan tekstur pada kulit.^{5,6} Mengubah struktur kulit, antara lain pemendekan dan penebalan serat kolagen, kerusakan serat elastis, dan perubahan proporsi jenis kolagen pada dermis.⁷ Efek klinis yang paling jelas seperti eritema/sunburn.⁸ Penggunaan topikal yang banyak digunakan dalam produk kosmetik yang efektif dalam perawatan anti penuaan. Namun, penggunaannya dapat menyebabkan iritasi kulit seperti terbakar, mengelupas, dan dermatitis.⁹ Ekstrak bunga telang diketahui mengandung beberapa zat aktif seperti antosianin

dan quercetin yang berperan sebagai antioksidan dan anti-inflamasi yang mampu menghentikan proses inflamasi akibat paparan UV-B.^{10,11} Proses inflamasi yang telah berhasil dihentikan akan memicu transisi menjadi proses proliferasi sel yang ditandai dengan peningkatan senyawa faktor pertumbuhan, termasuk PDGF.¹²

Bunga telang diketahui mengandung beberapa zat aktif seperti *antosianin* dan *quercetin* yang berperan sebagai antioksidan dan anti-inflamasi yang mampu menghentikan proses inflamasi akibat paparan UV-B. Bunga telang memiliki kandungan senyawa bioaktif antara lain: kaempferol, kuersetin, dan mirisetin. Penelitian sebelumnya menyimpulkan bahwa ekstrak air bunga, daun, dan akar kembang telang memiliki potensi yang sama sebagai antioksidan.¹³

Penelitian terdahulu membuktikan bahwa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol *C. ternatea* adalah flavonoid, saponin, terpenoid dan tanin. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa aktivitas antioksidan *C. Ternatea* digolongkan kategori kuat dengan nilai *Inhibition Concentration* 50% (IC50) sebesar 87,86 ppm.³ Hasil penelitian lainnya menunjukkan bahwa gel ekstrak bunga telang 5% terbukti dapat menghambat peningkatan MMP-1 pada kulit tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B.¹⁴ Maka penelitian terfokus tentang manfaat gel ekstrak bunga telang terhadap kadar IL-6.

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengkaji efektifitas pemberian Gel Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea L. L.*) terhadap ekspresi IL-6 dan ekspresi PDGF pada tikus galur wistar yang dipapar UVB.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Rumusan masalah yang dapat dirumuskan adalah "Apakah terdapat pengaruh pemberian gel Ekstrak *Clitoria ternatea* L terhadap ekspresi PDGF dan ekspresi IL-6 pada tikus wistar yang dipapar sinar UVB ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian gel Ekstrak *Clitoria ternatea* L terhadap ekspresi PDGF dan ekspresi IL-6 pada tikus wistar dipapar sinar UVB.

1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan khusus antara lain:

1. Membuktikan pengaruh pemberian Gel Ekstrak *Clitoria ternatea* L secara topikal 5% dan topikal 10% terhadap ekspresi PDGF pada tikus wistar yang dipapar UVB dibandingkan tikus wistar yang dipapar UVB tanpa diberikan Gel Ekstrak *Clitoria ternatea* L
2. Membuktikan pengaruh pemberian Gel Ekstrak *Clitoria ternatea* L secara topikal 5% dan topikal 10% terhadap ekspresi IL-6 pada tikus wistar yang dipapar UVB dibandingkan tikus wistar yang dipapar UVB tanpa diberikan Gel Ekstrak *Clitoria ternatea* L sebagai kelompok kontrol

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis yang terdapat dari penelitian ini adalah adanya informasi Efektivitas Pemberian Gel Ekstrak *Clitoria ternatea L* terhadap ekspresi IL-6 dan ekspresi PDGF pada tikus wistar yang dipapar UVB.

1.4.2. Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan Gel Ekstrak *Clitoria ternatea L* sebagai bahan alam yang bermanfaat dan aman bagi kesehatan tubuh sebagai alternatif perawatan untuk *photoaging* pada kulit.

1.5 Originalitas Penelitian

Tabel 1. 1 Originalitas Penelitian

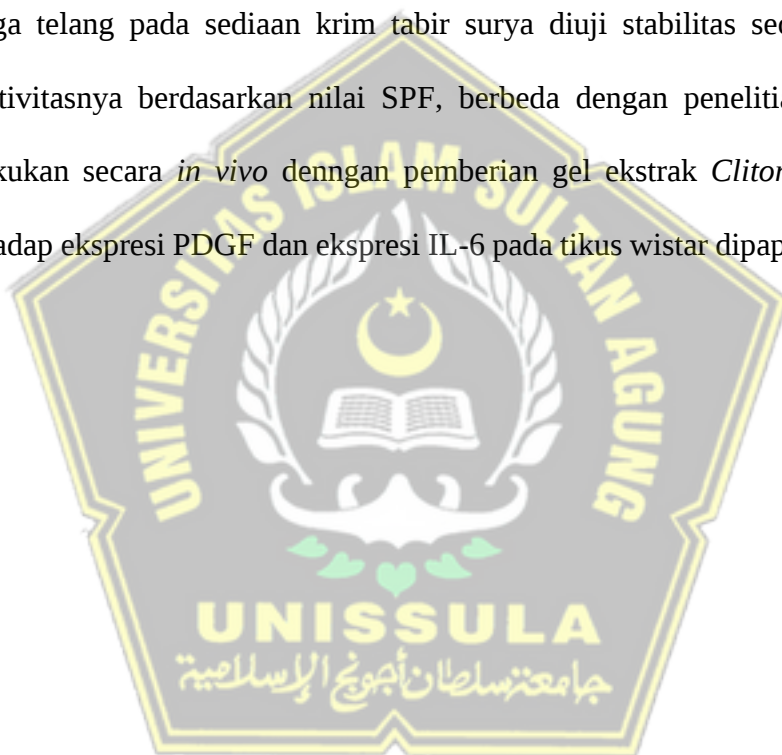
Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1 Widiyanto B, Yuniarifa C, Purnamasari R. 2022	Efek Perlindungan Ekstrak Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea L</i>) Terhadap Densitas Kolagen Dari Paparan Sinar UVB.	Ekperimen In Vivo	Terdapat peningkatan rerata densitas kolagen yang signifikan pada K4 dan K5 dibandingkan kontrol negatif ($p < 0.05$). Pemberian krim ekstrak Bunga telang mampu berperan dalam peningkatan densitas kolagen pada tikus yang diberi sinar UVB. ¹⁵
2 Subchan P, Putri RS, Muna NI, Hutapea CM, Cahyani E, Hidayah N. 2022	Ekstrak Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea L</i>) Menghambat Peningkatan Ekspresi Gen MMP-1 pada Kulit Tikus Wistar yang	Ekperimen In Vivo	rata-rata ekspresi MMP-1 terendah terlihat pada kelompok yang tidak diberi perlakuan atau Sham ($1,03 \pm 0,18$), diikuti oleh kelompok gel ekstrak <i>Clitoria ternatea L L.</i> 10% ($2,41 \pm 0,96$), kelompok gel ekstrak <i>Clitoria ternatea L L.</i> 5% ($5,82 \pm 2,52$) dan kelompok plasebo ($8,05 \pm 3,41$). Analisis komparatif menunjukkan perbedaan yang

	Terpapar Sinar Ultraviolet B.	signifikan antar kelompok ($p < 0,05$). Kesimpulan: Gel ekstrak <i>Clitoria ternatea L</i> L. 5% terbukti dapat menghambat peningkatan ekspresi MMP-1 pada kulit tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B. ¹⁶
3	Puspitasari D, Pratimasari D, Andriani D. 2019	Penentuan Nilai Spf (<i>Sun Protection Factor</i>) Krim Ekstrak Etanol Bunga Telang (<i>Clitoria ternatea L</i>) Secara in Vitro Menggunakan Metode Spektrofotometri. <i>Jurnal Insan Farmasi Indonesia</i> .
		Konsentrasi optimum ekstrak bunga telang adalah 5% yang terkandung dalam krim tabir surya Formula III. ¹⁷

Penelitian sebelumnya menganalisis pengaruh gel ekstrak *Clitoria ternatea L* terhadap penghambatan peningkatan MMP-1 pada kulit tikus Wistar jantan yang terpapar sinar UV-B. Tikus dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok yang tidak diberi perlakuan, kelompok plasebo, kelompok gel ekstrak *Clitoria ternatea L* 5% dan kelompok gel ekstrak *Clitoria ternatea L* 10%. Tikus dipapar UVB selama 5 hari berturut-turut, dan diolesi gel setiap hari selama dua minggu. Pada minggu ke-3, kulit tikus diperiksa ekspresi relatif gen MMP-1 menggunakan qRT-PCR, Berbeda dengan penelitian yang akan dilakukan pemberian gel ekstrak *Clitoria ternatea L* terhadap ekspresi PDGF dan ekspresi IL-6 pada tikus wistar dipapar sinar UVB yang dibagi 4 kelompok yaitu (KN) kelompok kontrol tikus dipapar UV-B tanpa diberi gel ekstrak *Clitoria ternatea*

L tetapi diberikan gel plasebo, Kelompok (P1) Perlakuan1, tikus diberi paparan UV-B dan diberikan ekstrak *Clitoria ternatea L* 5%, dan Kelompok (P2) Perlakuan2, tikus dipapar UV-B diberikan gek ekstrak *Clitoria ternatea L* 10% selama 7 hari. Pada hari ke 8 kulit tikus diperiksa ekspresi PDGF dan IL-6 menggunakan metode RTq-PCR.

Penelitian terdahulu secara *in vitro* dengan berbagai konsentrasi ekstrak bunga telang pada sediaan krim tabir surya diuji stabilitas secara fisik dan efektivitasnya berdasarkan nilai SPF, berbeda dengan penelitian yang akan dilakukan secara *in vivo* denngan pemberian gel ekstrak *Clitoria ternatea L* terhadap ekspresi PDGF dan ekspresi IL-6 pada tikus wistar dipapar sinar UVB.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

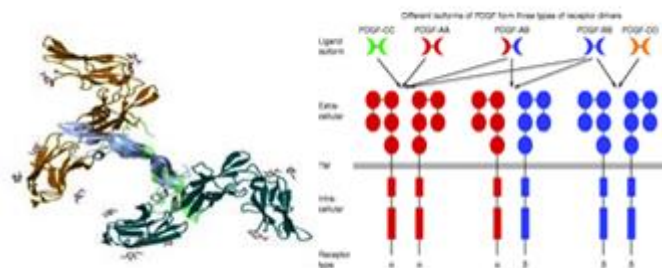
2.1. *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF)

2.1.1. Definisi

Eksresi gen *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) adalah ekspresi gen faktor pertumbuhan yang berasal dari pemecahan trombosit atau platelet dan disimpan di dalam alfa granule platelet kemudian dilepaskan ke lokasi luka ketika ada cedera.¹⁸ PDGF berperan penting dalam proses penyembuhan luka dengan merangsang proliferasi fibroblast. Fibroblast tersebut akan mensekresi *matriks metalloproteinase* (MMP).¹⁹ Selain itu, fibroblast mampu mensintesis matriks ekstraseluler baru (fibronectin dan fibrinogen) serta mensintesis myofibroblast yang aktivasiya distimulasi oleh TGF- β .²⁰ Selain itu, TGF- β juga meningkatkan aktivitas enzim *Tissue Inhibitor Metalloproteinase* (TIMP). *Tissue Inhibitor Metalloproteinase* (TIMP) tersebut akan menghambat *matriks metalloproteinase 1* (MMP-1) sehingga terjadi sintesis kolagen. Kadar PDGF mengalami pengikatan pada minggu awal dan mengalami penurunan sejalan dengan fase penyembuhan luka.²¹

PDGF banyak juga dibuat oleh jenis sel lainnya termasuk fibroblas, keratinosit, myoblas, sel epitel dan makrofag. Sel endotel mikrovaskuler mengekspresikan PDGFR- β dan dengan demikian penambahan PDGF-BB ke sel endotel mikrovaskuler akan

merangsang sintesis DNA dan pembentukan neovaskularisasi dalam uji in vitro. Mungkin lebih penting untuk pembentukan pembuluh baru adalah peran PDGF dalam perekrutan dan proliferasi sel otot polos dan pericytes. Tikus yang kekurangan PDGF-B atau PDGFR- β mengalami gangguan perkembangan pembuluh darah, dan dijumpai mati di dalam rahim akibat pendarahan mikrovaskular otak dan edema. Pada tikus yang dimodifikasi secara genetik ini, pembuluh darah otak kekurangan pericytes dan lumens pembuluh melebar. Pericytes mungkin telah ada (tetapi disfungsional) di organ lain, meskipun mungkin sulit untuk membedakan pericytes dari sel otot polos karena kurangnya penanda spesifik. PDGF dengan demikian memainkan peran penting dalam stabilisasi pembuluh darah yang baru terbentuk dengan bertindak sebagai kemoatraktif perisit. Sebaliknya, defisiensi PDGF ataupun perisit menyebabkan pembuluh darah yang gampang bocor, pembentukan mikroaneurisma, dan perdarahan.²²



Gambar 2.1. Ekspresi Gen PDGF.²²

2.1.2. Fungsi PDGF

Platelet derived growth factor berperan dalam proses penyembuhan luka. PDGF dilepaskan dari degranulasi trombosit pada cedera sehingga akan menstimulasi mitogenesis dan kemotaksis neutrofil, makrofag, fibroblas, dan sel otot polos menuju lokasi luka untuk membantu inisiasi respons inflamasi. *Studi in vivo* menunjukkan bahwa PDGF penting dalam merekrut pericytes dan sel otot polos ke kapiler sehingga meningkatkan integritas struktural kapiler. Selama fase epitelisasi penyembuhan luka, PDGF meningkatkan produksi *insulin growth factor 1* (IGF-1) dan *trombospondin-1*. Selain itu, IGF-1 telah terbukti meningkatkan motilitas *keratinosit* dan *trombospondin-1*, yang melindungi degradasi proteolitik dari PDGF dan meningkatkan pertumbuhan *fibroblas in vitro*. PDGF juga meningkatkan proliferasi fibroblas untuk membangun matriks kolagen.²³

Growth factors mengikat *reseptor* yang sesuai pada permukaan sel dan akan mengaktifkan molekul pensinyalan yang relevan untuk dapat mengaktifkan protein sitoplasma atau menginduksi transkripsi protein baru. Kondisi-kondisi seperti tipe sel dan lingkungan mikro, *growth factor* dan reseptor yang sama dapat mengaktifkan jalur transduksi sinyal yang berbeda dan menunjukkan respons seluler yang berbeda. *Growth factor* berperan dalam memodulasi respon peradangan yang dapat meningkatkan pembentukan jaringan

granulasi, dan menginduksi angiogenesis yang penting dalam pembentukan matriks selama proses penyembuhan luka. *Defisiensi* faktor pertumbuhan, termasuk penurunan kadar FGF, PDGF, EGF, dan TGF- β , telah dilaporkan pada ulkus kronik yang dibandingkan terhadap luka akut, dan ekspresi PDGF terbukti lebih rendah pada ulkus dermal kronis dibandingkan pada luka akut pasca pembedahan.²⁴

Relevan untuk dapat mengaktifkan protein sitoplasma atau menginduksi transkripsi protein baru. Kondisi-kondisi seperti tipe sel dan lingkungan mikro, *growth factor* dan reseptor yang sama dapat mengaktifkan jalur transduksi sinyal yang berbeda dan menunjukkan respons seluler yang berbeda. *Growth factor* berperan dalam memodulasi respon peradangan yang dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, dan menginduksi angiogenesis yang penting dalam pembentukan matriks selama proses penyembuhan luka. Defisiensi faktor pertumbuhan, termasuk penurunan kadar FGF, PDGF, EGF, dan TGF- β , telah dilaporkan pada ulkus kronik yang dibandingkan terhadap luka akut, dan ekspresi PDGF terbukti lebih rendah pada ulkus dermal kronis dibandingkan pada luka akut pasca pembedahan.²⁴

2.1.3. Reseptor PDGF

PDGF terdiri dari lima isoform yaitu empat homodimer (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC, PDGF-DD) dan satu heterodimer

(PDGF-AB). Kelima isoform PDGF tersebut mampu berikatan pada reseptor PDGF (PDGF-R). Dari kelima isoform PDGF, PDGF-BB adalah isoform yang paling kuat untuk merangsang proliferasi fibroblast. Ketika PDGF-BB berikatan dengan reseptornya (PDGF-R) maka akan terjadi penarikan molekul sinyal ke daerah luka seperti fosfolipase-C dan fosfatidylinositol-3 kinase. Aktivasi molekul sinyal tersebut menyebabkan aktivasi protein tirosin kinase. Aktivasi protein tirosin kinase ini akan menyebabkan aktivasi MAPK (*mitogen activated protein kinase*) sehingga memicu migrasi sel fibroblast. Sel fibroblast sendiri berkembang dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi atau dari sel fibrosit. Sel fibrosit merupakan sel yang terdapat dalam jaringan ikat dan dalam keadaan tidak aktif, apabila sel fibrosit tersebut aktif, maka disebut dengan sel fibroblast.²⁵

2.2. Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) termasuk dalam salah satu kelompok sitokin proinflamasi sehingga sitokin ini berpeluang untuk dijadikan indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah.²⁶ IL-6 beredar dalam bentuk *multiple glycosylated* dengan ukuran bervariasi antara 21-28 kDa. Peningkatan kadar IL-6 serum dapat menyebabkan penurunan regulasi produksi NO dengan menghambat *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) sehingga memfasilitasi pembentukan trombus dan akibatnya meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler. Peningkatan kadar

penanda inflamasi berhubungan dengan disfungsi endotel dan untuk mengidentifikasi pasien dengan kondisi yang lebih parah.²⁷

IL-6 merupakan sitokin proinflamasi kuat yang dihasilkan oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag yang teraktivasi, sel T, sel endotel, dan sel otot polos untuk merangsang respon kekebalan tubuh selama infeksi telah diakui sebagai penanda potensial terkait dengan kejadian penyakit kardiovaskuler. Selain itu, IL-6 juga mempengaruhi tindakan beragam seluler, termasuk efek pada trombosit, endotelium, faktor metabolisme, dan koagulasi. Interleukin-6 memainkan peran penting dalam proses ruptur atau erosi plak aterosklerotik dan kadar IL-6 serum yang meningkat selama peristiwa ini.²⁷

Nilai normal kadar IL-6 dalam serum adalah < 4 pg/mL. Jika kadar interleukin-6 dalam serum adalah ≥ 4 pg/ml dapat dikatakan meningkat.²⁸ Hal ini menandakan bahwa telah terjadi suatu proses inflamasi. Peningkatan IL-6 juga memiliki efek yang merugikan seperti meningkatkan suhu tubuh dan dalam peningkatan kronis IL-6 menyebabkan kerusakan jaringan yang ditandai dengan terjadinya proses inflamasi.²⁹ Kadar IL-6 dalam serum dapat meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada usia 65- 74 tahun, kadar IL-6 rata – rata adalah 1,4 pg/mL pada laki - laki dan 1,1 pg/ml pada wanita. Pada usia diatas 85 tahun, rata-rata kadar IL-6 pada laki – laki adalah 3,5 pg/mL dan 2,1 pg/mL pada wanita. Peningkatan kadar IL-6 terkait usia diakibatkan stimulasi produksi IL-6 terkait peningkatan jumlah radikal bebas oksigen.³⁰

2.2.1. Peran Interleukin-6 (IL-6)

Limfosit T helper dibagi menjadi Th1 yang menghasilkan sitokin proinflamasi *interferon- γ* (IFN- γ), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *tumor necrosis factor- β* (TNF- β), *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.³¹

Sitokin IL-6 berfungsi sebagai pro inflamasi dan anti inflamasi yang disekresikan oleh sel T dan makrofag. Sitokin 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).³² Sitokin IL-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*).

2.2.2. 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 *transucing 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.³³

2.2.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi *Interleukin-6*

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 kadar yang mengatur produksi IL-6.³⁴

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 beradadi dalam sirkulasi.³⁰

3. Diabetes Mellitus

IL-6 mempengaruhi proses metabolisme glukosa dalam tubuh dengan menyebabkan peningkatan glukosa basal dan mengubah sensitivitas insulin.³⁵

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.³⁵

2.2.4. Alat Ukur *Interleukin-6*

Penentuan ekspresi IL-6 diamplifikasi dengan menggunakan Teknik PCR-RFLP, menggunakan PCR 2x PCR .

2.3. *Clitoria ternatea L L*

2.3.1. Definisi

Clitoria ternatea L atau *Blue Pea Flower* merupakan tumbuhan dari famili *Fabaceae* yang memiliki habitus berupa perdu yang dapat tumbuh hingga mencapai 6 meter baik di tempat terbuka atau pun di bawah naungan dan memiliki ciri morfologi berupa ranting halus dengan daun majemuk.³⁶ Menurut Cronquist *Clitoria ternatea L* diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
 Sub kingdom : *Tracheobionta*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Rosidae*
 Ordo : *Fabales*
 Famili : *Fabaceae*
 Genus : *Clitoria ternatea L*



Gambar 2.2. *Clitoria ternatea L L*

Daun *Clitoria ternatea L* mengandung beberapa jenis senyawa yang memiliki nilai nutrisi tinggi seperti asam lemak yang terdiri dari *stearat*, *asam palmitat*, *linolenat oleat* dan *linoleat* serta *flavonoid* yang terdiri dari *anthocyanin*, *apigenin*, *kaemferol flavonol*, *flaveur*, *flavanon*, dan *isoflavones*. Menurut beberapa penelitian flavonoid yang terkandung dalam Bunga Telang memiliki aktivitas antiinflamasi.³⁷

2.3.2. Kandungan senyawa aktif *Clitoria ternatea L L*

Clitoria ternatea L mengandung berbagai senyawa metabolit dbioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan terpenoid.³⁸ Senyawa golongan flavonoid bunga telang yang memiliki aktivitas antioksidan yaitu quersetin dan kaemferol.³⁹ Hasil analisis profil kandungan senyawa biologis yang dilakukan penelitian terdahulu menyebutkan *Clitoria ternatea L* mengandung tanin, flobatanin, karbohidrat, saponin, triterpenoid, fenol flavonoid, flavanol glikosida, protein, alkaloid, antrakuinon, stigmasit 4-ena-3,6 dion, minyak volatil, steroid dan flavonoid. Flavonoid yang banyak terdapat dalam *C. ternatea* antara lain terdiri anthocyanin, apigenin, kaemferol flavonol,

flaveur, flavanon, dan isoflavones, yang telah dilaporkan memiliki aktivitas anti-inflamasi.

2.3.3. Manfaat *Clitoria ternatea L L*

Penggunaan *Clitoria ternatea L* dalam pengobatan tradisional telah mendorong para peneliti untuk menjelaskan aktivitas farmakologi ekstrak yang diperoleh dari berbagai bagian *Clitoria ternatea L L*. Beberapa penelitian pada hewan coba telah melaporkan bahwa ekstrak tersebut menunjukkan sifat *immunomodulator*, antioksidan, anti-reumatik, antilipidemik, antidiabetik, antipiretik, analgesik, antiinflamasi, antiasma, nootropik, dan diuretik. Sifat-sifat diatas diketahui dikarekanan oleh kandungan flavonol, antosianin, dan siklotida dalam *Clitoria ternatea L L*.⁴⁰

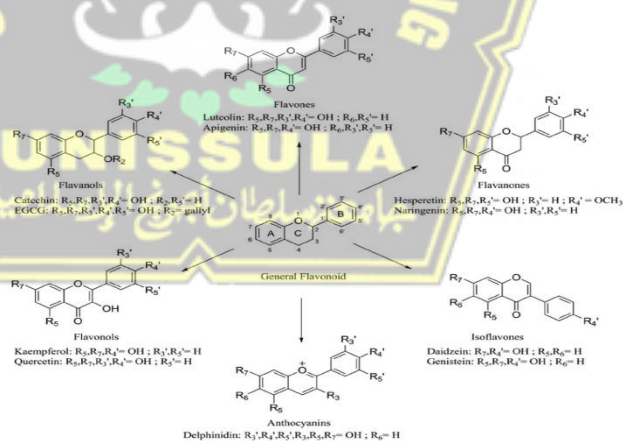


Fig. 1. The general structure of flavonoids along with the representative structure of the main flavonoid subfamilies.

Gambar 2.3. Berbagai bentuk isomer senyawa flavonoid
(Slika *et al.*, 2022)

2.4. Ultraviolet-B (UVB)

Sinar UV terdiri atas UVA (UVA I 340-400nm; UVA II 320-340nm), UVB (290- 320nm), serta UVC (200-290nm). Paparan sinar matahari, selain

mempunyai efek bermanfaat, misalnya sintesis vitamin D, *internal clock setting*, dan peningkatan fungsi sawar kulit, juga menyebabkan efek yang merugikan, misalnya peradangan kulit akut dan kronis, induksi kanker, penuaan dini, kematian sel, serta induksi reaksi samping beberapa obat. Paparan sinar ultra violet (SUV) berpotensi menekan respons imun pada kulit baik lokal maupun sistemik.⁴¹

2.5. Anatomi dan Histologi kulit

Kulit beserta turunannya, meliputi rambut, kuku, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan kelenjar mammae disebut juga integumen. Fungsi spesifik kulit terutama tergantung sifat epidermis. Epitel pada epidermis ini merupakan pembungkus utuh seluruh permukaan tubuh dan ada kekhususan setempat bagi terbentuknya turunan kulit, yaitu rambut, kuku, dan kelenjar-kelenjar. Menurut Kalangi, struktur kulit terdiri atas 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis, yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak.⁴²

2.5.1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limfa, oleh karena itu semua nutrisi dan oksigen diperoleh dari kapiler

padalapisan dermis. Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari dalam ke luar.⁴⁰

1. Stratum Basal : Pada lapisan ini biasanya terlihat gambaran mitotik sel, proliferasi selnya berfungsi untuk regenerasi epitel.
2. Stratum Spinosum (Lapisan Taju) : Pada taju inilah terletak desmosom yang melekatkan sel-sel satu sama lain pada lapisan ini. Semakin ke atas bentuk sel semakin gepeng
3. Stratum Granulosum : Lapisan ini terdiri atas 2-4 lapis sel gepeng yang mengandung banyak granula basofilik yang disebut granula keratohialin.
4. Stratum Lusidum : Ada sedikit desmosom, tetapi pada lapisan ini adhesi kurang sehingga pada sajian seringkali tampak garis celah yang memisahkan stratum korneum dari lapisan lain di bawahnya.
5. Stratum Korneum : Lapisan ini terdiri atas banyak lapisan sel-sel mati, pipih dan tidak berinti serta sitoplasmanya digantikan oleh keratin.

2.5.2. Dermis

Dermis adalah lapisan kulit kedua. Dermis berfungsi sebagai pelindung dalam tubuh manusia. Struktur pada lapisan dermis ini lebih tebal, meskipun hanya terdiri dari dua lapisan.⁴³

1. 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.

2. 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, rongga-rongga 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.

2.6. Pengaruh bunga *Clitoria ternatea* L terhadap Ekspresi PDGF dan IL-6 pada kulit yang dipapar UV-B

Paparan UVB pada kulit memicu berbagai respons biologis yang melibatkan kerusakan sel, inflamasi, dan gangguan proses regenerasi.

UVB menghambat aktivitas PDGF, yang menyebabkan regenerasi kulit terganggu. Akibatnya degradasi kolagen meningkat (karena kurangnya fibroblas aktif). UVB memicu pelepasan IL-6 dari keratinosit dan sel imun di kulit, memicu inflamasi dan aktivitas enzim MMPs (Matrix Metalloproteinases) yang menghancurkan kolagen. Jika inflamasi berlangsung lama, dapat mempercepat penuaan kulit dan kerusakan jaringan.

Gel ekstrak bunga telang dapat mengurangi efek negatif UVB dengan meningkatkan PDGF, menurunkan IL-6, dan memberikan perlindungan antioksidan. Penggunaan gel ini berpotensi mempercepat penyembuhan kerusakan kulit, mencegah penuaan dini, dan memperbaiki fungsi jaringan kulit. Gel membantu proses perbaikan jaringan kulit dan pembentukan kolagen, menurunkan IL-6, gel mengurangi inflamasi berlebihan yang merusak, dengan menekan inflamasi dan melindungi kolagen, gel dapat mencegah tanda-tanda penuaan kulit dini.

Antioksidan melindungi sel dari kerusakan lebih lanjut akibat ROS. Senyawa flavonoid *Clitoria ternatea L* seperti antosianin, quercetin, dan keempferol dapat menghambat kadar ROS melalui peningkatan produksi enzim antioksidan. Senyawa quercetin menurut penelitian terdahulu dapat meningkatkan konsentrasi PDGF.⁴³ Peningkatan PDGF pada kulit diketahui dapat mengaktifkan fibroblast menjadi myofibroblas untuk dapat mensintesis kolagen.⁴⁴ Hal ini menjadikan konsumsi *Clitoria ternatea L* memiliki potensi untuk dapat meningkatkan sintesis kolagen melalui peningkatan produksi PDGF akibat kandungan senyawa quercetin.

Paparan sinar UVB dapat meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), seperti superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($\bullet OH$), yang dapat merusak membran sel, DNA, serta protein struktural di kulit. Flavonoid pada ekstrak bunga telang dapat menyerap sinar UVB karena struktur kimianya yang memiliki sistem ikatan rangkap terkonjugasi, sehingga mengurangi jumlah radiasi yang mencapai sel-sel kulit dan meminimalkan pembentukan ROS. Selain itu, sebagai antioksidan, flavonoid mampu mendonorkan elektron kepada ROS, menetralkan radikal bebas sebelum mereka menyebabkan kerusakan pada sel-sel kulit. Flavonoid juga dapat menghambat aktivitas enzim pro-oksidan seperti NADPH oksidase, yang berperan dalam produksi ROS, sehingga mengurangi pembentukan spesies oksigen reaktif lebih lanjut. Lebih jauh, flavonoid berperan dalam modulasi jalur sinyal seluler yang terlibat dalam respons terhadap stres oksidatif, seperti jalur MAPK dan NF- κB , yang berkontribusi pada pengurangan produksi ROS serta menghambat respons inflamasi. Dengan mekanisme-mekanisme ini, flavonoid berfungsi sebagai pelindung kulit terhadap kerusakan oksidatif akibat paparan sinar UVB, yang dapat menyebabkan penuaan dini dan meningkatkan risiko kanker kulit.⁴⁵

Antosianin bertindak sebagai antioksidan dengan mendonorkan elektron atau hidrogen untuk menetralkan ROS sebelum mereka menyebabkan kerusakan oksidatif. Selain itu, antosianin juga dapat mengaktifkan enzim antioksidan endogen, seperti superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GPx), yang berperan

dalam mengeliminasi ROS dari sistem seluler, sehingga mengurangi dampak stres oksidatif pada kulit.

Selain perannya sebagai antioksidan, antosianin juga berkontribusi dalam menjaga struktur dan fungsi kulit dengan menghambat aktivitas matrix metalloproteinase (MMP). MMP adalah enzim yang bertanggung jawab atas degradasi komponen matriks ekstraseluler, termasuk kolagen dan elastin, yang merupakan struktur utama penyusun kulit. Stres oksidatif akibat paparan UVB dapat meningkatkan produksi MMP, terutama MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, yang berperan dalam degradasi kolagen tipe I dan III. Peningkatan aktivitas MMP ini mempercepat kerusakan jaringan kulit, menyebabkan hilangnya elastisitas, munculnya keriput, dan mempercepat proses penuaan. Dengan menghambat ekspresi dan aktivitas MMP, antosianin membantu menjaga keberlanjutan sintesis dan stabilitas kolagen serta elastin dalam kulit. Antosianin juga diketahui dapat meningkatkan ekspresi Transforming Growth Factor- β (TGF- β), yang berperan dalam sintesis kolagen dan regenerasi jaringan kulit. Hal ini berkontribusi pada peningkatan elastisitas kulit, mempercepat perbaikan jaringan yang rusak, serta membantu mencegah tanda-tanda penuaan dini akibat paparan sinar UVB.⁴⁶

Secara keseluruhan, antosianin memberikan perlindungan menyeluruh terhadap efek buruk sinar UVB melalui aktivitas antioksidan yang kuat, penghambatan enzim pro-degradasi seperti MMP, serta stimulasi sintesis komponen struktural kulit. Oleh karena itu, baik melalui konsumsi maupun

aplikasi topikal, antosianin memiliki potensi besar sebagai strategi efektif dalam menjaga kesehatan dan kecantikan kulit.⁴⁶

Quersetin bekerja dengan menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) melalui donasi elektron atau hidrogen, mencegah reaksi berantai yang dapat merusak sel. Struktur kimianya yang kaya akan gugus hidroksil (-OH) memungkinkannya menangkap radikal bebas secara efektif, sehingga membantu menjaga keseimbangan redoks dalam sel kulit. Selain itu, quersetin juga memiliki kemampuan menghambat aktivitas NADPH oksidase, enzim utama dalam produksi ROS, dengan menekan ekspresi subunit enzim seperti NOX1 dan NOX4 serta menghambat jalur sinyal proinflamasi NF- κ B dan AP-1. Dengan cara ini, produksi ROS lebih lanjut dapat dikendalikan, mengurangi risiko peradangan dan kerusakan jaringan.

Quersetin juga memperkuat sistem pertahanan seluler dengan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan endogen, seperti superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GPx), yang bertanggung jawab dalam menetralkan ROS dan menjaga homeostasis seluler. Efek perlindungannya semakin diperkuat dengan kemampuannya dalam menjaga integritas DNA dan membran sel dari kerusakan oksidatif. Quersetin mencegah pembentukan dimer pirimidin (CPDs) dan oksidasi basa DNA, yang merupakan penyebab utama mutasi genetik dan peningkatan risiko kanker kulit. Selain itu, dengan menghambat peroksidasi lipid, quersetin membantu menjaga stabilitas membran sel dan mencegah degradasi protein struktural seperti kolagen dan elastin.

Dengan berbagai mekanisme ini, quersetin tidak hanya berperan sebagai antioksidan yang kuat tetapi juga sebagai pelindung kulit yang efektif dalam menghadapi paparan UVB. Kombinasi aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan proteksi terhadap struktur sel menjadikan quersetin sebagai senyawa potensial dalam perawatan kulit untuk mencegah penuaan dini dan risiko kerusakan akibat radiasi matahari.⁴⁷

Penelitian terkini telah mengungkapkan bahwa berbagai mediator inflamasi dapat juga berpartisipasi dalam regulasi melanogenesis pada melanosit. Dalam ulasan ini, kami merangkum bahwa interleukin-18, interleukin-33, merangsang koloni granulosit-makrofag faktor, interferon- γ , prostaglandin E2 memiliki efek mempromosikan melanogenesis, sementara interleukin-1, interleukin-4, interleukin-6, interleukin-17 dan faktor nekrosis tumor bisa menghambat melanogenesis. Penelitian lebih lanjut menemukan hal ini faktor inflamasi dapat mengaktifkan atau menghambat jalur sinyal terkait melanogenesis (seperti protein kinase A dan protein kinase yang diaktifkan mitogen) dengan mengikatnya reseptor, sehingga meningkatkan atau menghambat kadar terkait melanogenesis dan mengatur proses pigmentasi kulit.

BAB III

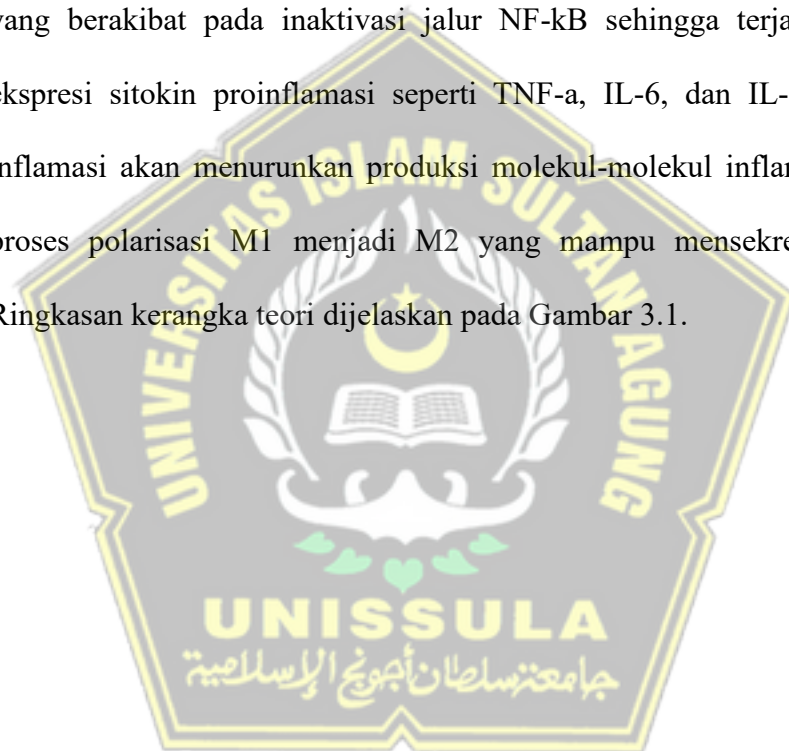
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

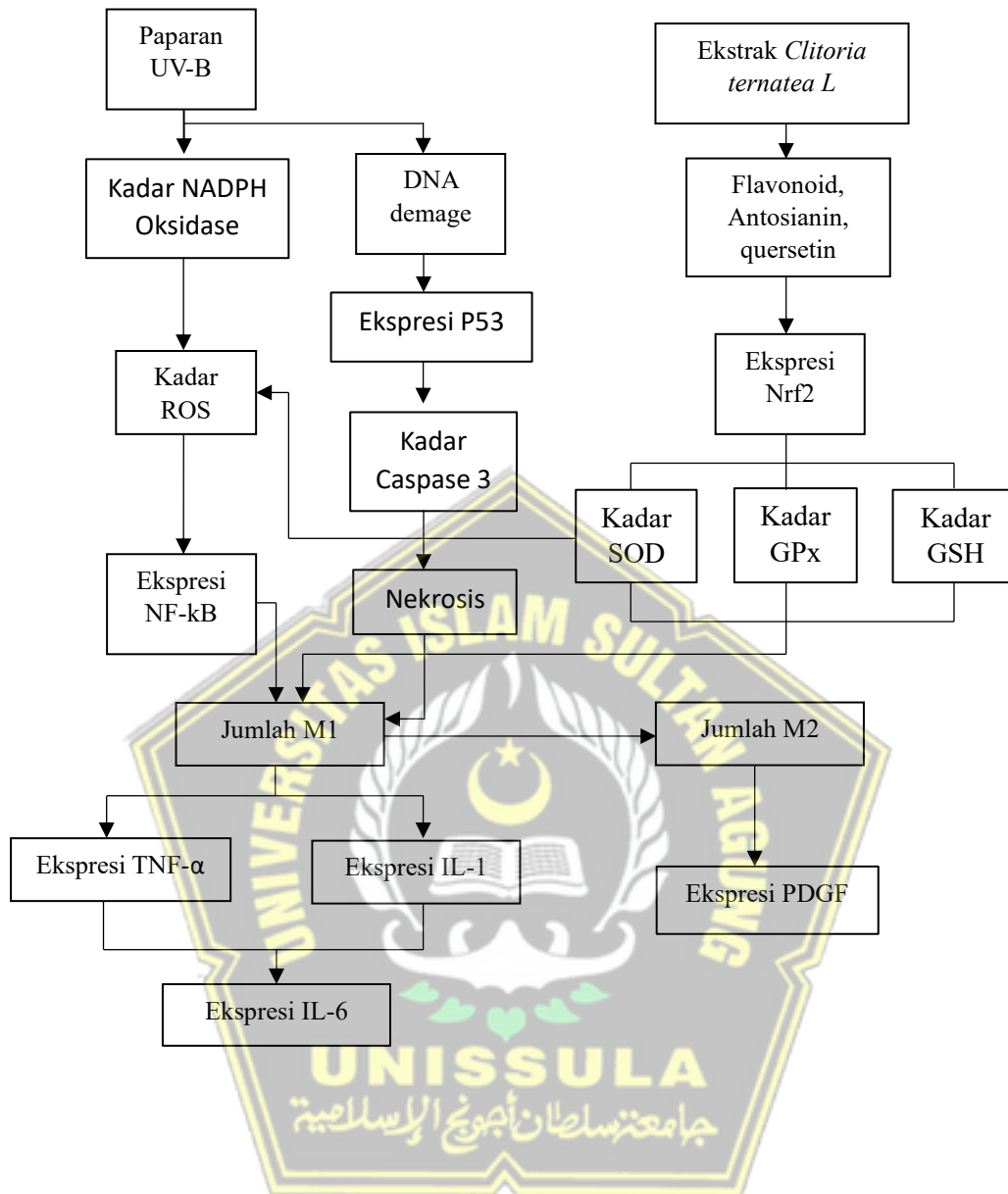
3.1. Kerangka Teori

Penetrasi UV-B pada epidermis menghasilkan pembentukan ROS dan mengaktifkan protein kinase sehingga mengaktifkan jalur NF- κ B dan berujung pada produksi molekul-molekul proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1. Produksi terus menerus sitokin proinflamasi ini berakibat pada penghambatan polarisasi makrofag tipe 1 (M1) menjadi makrofag tipe 2 (M2) yang bersifat antiinflamasi. Hal ini menyebabkan produksi faktor pertumbuhan PDGF terhambat. Terhambatnya ekspresi PDGF menyebabkan penurunan ekspresi TGF- β sehingga tidak terjadi perubahan myofibroblast menjadi fibroblast.

Paparan sinar UV-B menginisiasi serangkaian respons kompleks pada kulit dengan meningkatkan produksi ROS, yang mengaktifkan jalur sinyal faktor transkripsi seperti AP-1 dan NF- κ B. ROS memicu aktivasi AP-1 melalui MAPK, terutama ERK, p38, dan JNK, yang kemudian merangsang transkripsi gen matrix MMP-1, menyebabkan degradasi kolagen kulit. Paparan UVB juga memicu apoptosis sel, mengaktifkan NF- κ B, yang menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-6, memperkuat respons inflamasi dan aktivasi AP-1, sehingga mengekspresikan c-Jun dan c-Fos yang memicu aktivasi MMP-1,3 dan 9 yang meningkatkan produksi MMP-1 yang berujung pada penurunan densitas kolagen.

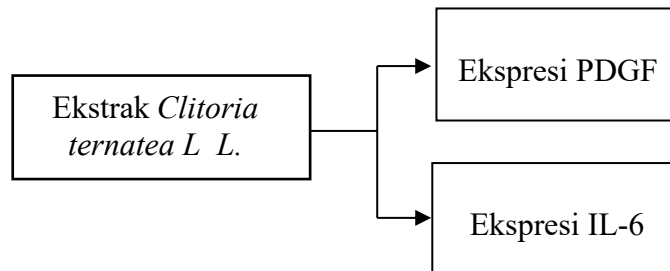
Clitoria ternatea L diketahui mengandung beberapa zat aktif seperti golongan flavonoid, alkaloid dan terpenoid. Kandungan senyawa golongan flavonoid pada bunga telang seperti antosianin, kuersetin, dan kaemperol memiliki peran sebagai antioksidan dan anti-inflamasi. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa senyawa flavonoid dapat menghambat produksi ROS dengan meningkatkan produksi enzim GPx dan meningkatkan ekspresi Nrf2 yang berakibat pada inaktivasi jalur NF-kB sehingga terjadi penurunan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1. Penghentian inflamasi akan menurunkan produksi molekul-molekul inflamasi sehingga proses polarisasi M1 menjadi M2 yang mampu mensekresikan PDGF. Ringkasan kerangka teori dijelaskan pada Gambar 3.1.





Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka konsep

3.3. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L) terhadap ekspresi IL-6 dan PDGF pada kulit tikus wistar yang dipapar sinar UV-B.



BAB IV

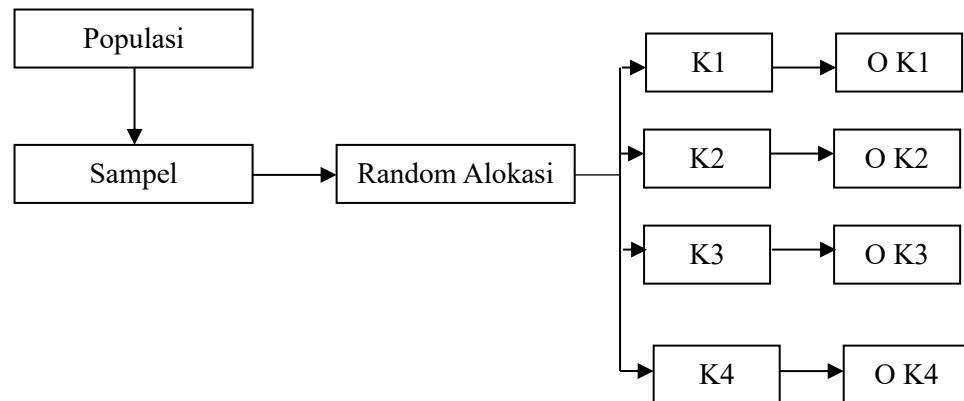
METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *eksperimental in vivo* yang digunakan adalah metode *Post Test Only Control Group Design*. Merupakan rancangan penelitian dimana hasil penelitian diamati setelah perlakuan selesai. Tidak ada pengukuran awal untuk memastikan bahwa kelompok eksperimen dan kontrol memiliki kondisi yang sama sebelum perlakuan. Perbedaan hasil akhir mungkin disebabkan oleh perbedaan awal yang tidak terdeteksi. Objek penelitian adalah Tikus Galur Wistar dengan bobot badan 200- 250 g.

Perlakuan terdiri dari:

1. K1 (Tikus sehat tidak diberi perlakuan)
2. K2 (Kontrol, tikus diberikan basis gel, setelahnya dipapar UV-B)
3. K3 (Perlakuan1, tikus diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L 5% dan setelahnya dipapar UV-B)
4. K4 (Perlakuan2, tikus diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L 10% dan setelahnya dipapar UV-B)



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

4.2. Variabel Penelitian

4.2.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah gel *Ekstrak Clitoria ternatea L. L.*

4.2.2. Variabel Tergantung

1. Ekspresi PDGF
2. Ekspresi IL-6

4.3. Subyek Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Subyek Penelitian

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 2-3 bulan dengan bobot badan 200-250 gram yang dinyatakan sehat dan layak digunakan untuk penelitian oleh dokter hewan.

4.3.2. Definisi Operasional

1. Gel Ekstrak *Clitoria ternatea* L adalah sediaan dalam bentuk gel ekstrak, yang dibuat dari bunga telang segar yang dikeringkan, lalu diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% sebagai pelarutnya, ekstrak yang diperoleh dibuat sediaan gel dosis 10% dan 20%, dengan pembuatan basis gel dari *propilen glikol*, PVA (*Polivinyl Alcohol*), HPMC (*Hidroksipropil metilselulosa*) *gelling agent* yang merupakan bahan pembentuk gel, propilen glikol, metil paraben, propil paraben, etanol 96%, aquades, diberikan secara topikal 1x setiap hari pada bagian punggung sebanyak 0,5g selama 7 hari paparan UVB. Satuan ukur mg dengan skala ordinal.
2. Ekspresi PDGF adalah Ekspresi gen PDGF dianalisis dari jaringan kulit yang diambil pada hari ke 8 setelah pemberian perlakuan. Analisis menggunakan metode RT-PCR

Skala : Rasio

Ekspresi IL-6 (IL-6) suatu sitoksin proinflamasi, pada jaringan tikus setelah perlakuan dengan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L diukur menggunakan teknik RT-PCR pada sampel jaringan kulit tikus

Skala: Rasio

4.4. Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan secara acak. tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi 4 kelompok yaitu K1 (tikus sehat tidak diberi perlakuan), K2 (Kontrol, tikus diberi basis gel dan dipapar UV-B), K3 (perlakuan 1, tikus diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L 5% dan dipapar UV-B) dan K4 (Perlakuan 2, tikus diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L 10% dan dipapar UV-B) .

4.4.1. Kriteria Inklusi

Kondisi sehat, normal, serta tidak ada kecacatan.

4.4.2. Kriteria *Drop Out*

Tampak sakit atau mati selama penelitian.

4.5. Besar Sampel

Berdasarkan kriteria WHO, jumlah minimal sampel yang diperlukan adalah 5 ekor per kelompok. Dalam penelitian ini, digunakan 20 ekor tikus Wistar yang dibagi ke dalam 4 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Untuk mengantisipasi kemungkinan kehilangan subjek selama penelitian (*lost to follow-up*), jumlah sampel ditingkatkan dengan menambahkan satu ekor tikus di setiap kelompok, sehingga total sampel yang digunakan menjadi 25 ekor tikus.

4.6. Alat dan Bahan

4.6.1. Alat

Penelitian ini menggunakan peralatan untuk membuat hewan model yang terdiri dari UV light TL 20W/12 RS SLV (*Philips*)

Panjang gelombang utama: 290–315 nm, dengan energi 160 mJ/cm², alat potong rambut elektrik, kandang paparan, kandang pemeliharaan, dan tempat air minum tikus. Peralatan yang digunakan untuk pengambilan data antara lain *swing sentrifuge*, vacutainer EDTA, tabung hematokrit, pot 5 mL, 6 mm *biopsy punch*, mikropipet, 1000 uL mikropipet tip, dan *vial tube* 1,5 mL. Peralatan analisis qRT-PCR berupa tissue grinder, Scalpel, *Vortex*, *Centrifuge*, PCR dan Mikropipet.

4.6.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri ekstrak bunga telang, RNA later, PBS (*Phosphate Buffered Saline*), DNA *isolation* kit, PCR analisis kit, aquades, ketamin, *xylazine water base gel*, etanol, akuades, pakan tikus, dan kloroform, tube 1,5 mL, *Striptube*, Filter tips 10uL, 100uL, dan 1000 uL, Primer reverse & forward target, Primer reverse & forward *houe keeping gene*, Reagen ekstraksi, Reagen master mix qRT One-Step PCR, Etanol 70% dan RNase-free Water.

4.7. Cara Penelitian

4.7.1. Perolehan *Ethical Clearance*

Permohonan ethical clearence penelitian diajukan kepada komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.7.2. Cara Pembuatan Ekstrak Bunga Telang

Bunga Telang dicuci dan dikeringkan sebanyak 250 gram dikeringkan pada suhu 40° C dan dihaluskan menjadi bubuk kering pada alat penggilingan hingga menjadi serbuk kering. Bubuk kering diekstraksi melalui proses maserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 1000 ml selama 3 hari dengan sesekali diaduk kembali kemudian disaring dan filtrat yang dihasilkan ditampung, residu kemudian dimaserasi kembali dengan metode yang sama. Kandungan etanol dihilangkan dengan cara diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga membentuk ekstrak kental. Ekstrak yang didapat ditimbang sebanyak 40,1gr, remandemen yang didapat adalah 16,04% didapatkan dengan menghitung berat ekstrak yang didapat dibagi jumlah serbuk dikali 100%. Ekstrak kental yang terbentuk kemudian disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu 2- 8°C.

4.7.3 Pembuatan sediaan gel ekstrak bunga telang

Pembuatan sediaan gel ekstrak bunga telang dilakukan dengan menimbang semua bahan yang akan digunakan.

HPMC 6,5 gr dikembangkan dengan aquadest dengan cara diaduk didiamkan semalam sampai mengembang sempurna.

Larutkan 0,02 gr metil paraben ditambah metil paraben 0,18gr, propilen glikol 10 gr, parafin cair 5 gr, dan twen 80 sebanyak 1,08 gr. Setelah tercampur kemudian ditambahkan ke HPMC yang sudah mengembang dan diaduk sampai tercampur, sehingga jadilah basis

gel. Proses pembuatan gel ekstrak bunga telang dosis 5% sebanyak 20 gr dengan komposisi ekstrak 1g ditambah basis gel 19 gr, sedangkan dosis 10% sebanyak 20 gr dengan komposisi ekstrak 2 gr ditambah basis gel 18 gr.⁴⁸

4.7.4. Penyinaran UVB dan Pemberian Perlakuan pada Subjek Percobaan

1. Tikus diadaptasi selama 5 hari setelah sampai di tempat penelitian
2. Rambut pada bagian punggung tikus dicukur hingga bersih dengan ukuran 3x4 cm
3. Tikus Perlakuan 1 diberi perlakuan gel ekstrak bunga telang secara topikal 5% yang diberikan satu kali sehari selama 7 hari. Tikus Perlakuan 2 diberi perlakuan gel ekstrak bunga telang secara topikal 10% yang diberikan satu kali sehari selama 7 hari. Setiap hari setelah pengolesan setelah 30 menit baru dipapar UVB,
4. Punggung tikus dipapar dengan UVB yang berjarak 20 cm dengan minimal erythema dose (MED) 160 mJ/cm², $\pm$ 15 menit/hari, selama 7 hari. Ditandai dengan eritema pada punggung tikus akibat efek kumulatif penyerapan UVB ke epidermis.
5. Pada hari ke-8 dilakukan terminasi.

4.7.5 Pengambilan Sampel Jaringan

Tikus setelah 24 jam pasca pemberian perlakuan terakhir dimatikan dengan cara servikal dislokasi untuk proses pengambilan sampel jaringan. Jaringan kulit diambil menggunakan biopsi punch 6

mm di bagian kulit yang terpapar UVB. Sampel jaringan kulit disimpan dalam tabung yang berisi RNA later dan kemudian disimpan dalam freezer suhu -80°C hingga proses analisis qRT-PCR dilakukan.

- 1) Potong jaringan sekitar 10-30 mg pada masing-masing sampel
- 2) Hancurkan sampel dengan *tissue grinder* pada nitrogen cair, lalu pindahkan sampel tersebut ke tabung bersih bebas RNase. Tambahkan 0,3 mL *Binding Buffer 4* (*Binding Buffer 4* dengan β -mercaptoetanol) dan 15 μL proteinase K untuk setiap 10 mg jaringan, homogenkan dengan cara divorteks. Inkubasi selama 10-20 menit pada suhu 56°C
- 3) Centrifuge dengan kecepatan 12000xg selama 5 menit pada suhu kamar dan pindahkan supernatant ke dalam tabung bebas RNase yang baru

Ekstraksi Sampel jaringan

- 1) Tambahkan etanol 70% pada tabung sampel dengan volume yang sama dengan supernatant hasil centrifuge
- 2) Homogenkan menggunakan vortex dan centrifuge sebentar, kemudian masukkan seluruh campuran ke dalam *spin column* dan lakukan centrifuge pada kecepatan 12000xg selama 30 detik pada suhu kamar, kemudian buang cairan pada tabung pengumpul
- 3) Tambahkan 500 μL *Clean Buffer 4* ke dalam *spin column* masing-masing sampel, centrifuge pada kecepatan 12000xg selama 30 detik, kemudian buang cairan pada tabung pengumpul (lakukan langkah

ini selama 2X)

- 4) Tambahkan 500 uL *Wash Buffer 4* ke dalam *spin column* masing-masing sampel, centrifuge pada kecepatan 12000xg selama 30 detik pada suhu kamar, kemudian buang cairan pada tabung pengumpul (lakukan langkah ini selama 2X)
- 5) Lakukan centrifuge column kosong dengan kecepatan maksimum ($\geq 12000xg$) selama 2 menit pada suhu kamar, untuk menghilangkan residu etanol, lalu keringkan column selama 1-2 menit
- 6) Sambungkan kembali column dengan tabung 1,5 mL bebas RNase baru, kemudian tambahkan 30-100 uL RNase-free Water ke dalam *spin column* dan inkubasi selama 1 menit pada suhu kamar
- 7) Centrifuge pada kecepatan 12000xg selama 2 menit untuk elusi RNA
- 8) Simpan RNA pada suhu -80°C untuk jangka panjang dan -20°C untuk jangka semi panjang

4.7.6. PCR Deteksi Ekspresi Gen

- 1) Siapkan RNA masing-masing sampel yang akan diuji dan juga *house keeping gene* (β -actin) sebagai perbandingan
- 2) Siapkan master mix dengan komposisi sebagai berikut:

Komponen	Volume per Sampel Reaksi (20 uL)
2x PerfectStart Green One-Step qRT-PCR SuperMix	10 uL
Forward Primer (10 μ M)	0,4 uL
Reverse Primer (10 μ M)	0,4 uL
TransScript® RT/RI Enzyme Mix	0,4 uL
Passive Reference Dye (50x)	0,4 uL
RNA sampel	5 uL
RNase-free Water	3,4 uL
Total Volume	20 uL

Campurkan master mix tersebut dan pastikan tidak ada gelembung

- 3) Masukkan campuran master mix ke dalam masing-masing well pada striptube
- 4) Homogenkan dengan vortex dan lakukan spindown sebelum dilakukan proses PCR
- 5) Atur program PCR sebagai berikut:

Langkah	Suhu	Waktu	Siklus
Reverse Transcription	50°C	5-15 menit	1x
RT dan Denaturasi DNA	94 °C	30 detik	1x
PCR Amplifikasi	94 °C	5 detik	45x
Annealing & Extension	58 °C	30 detik	45x

Fluoresensi SYBR Green akan dideteksi pada tahap annealing & extension

- 6) Masukkan sampel dalam striptube ke dalam PCR dan jalankan program PCR sesuai dengan waktu yang ditentukan

4.7.7. Analisis Data Hasil Ekspresi Gen

- 1) Pastikan kurva amplifikasi eksponensial tanpa anomali
- 2) Perhitungan menggunakan metode $\Delta\Delta C_t$ untuk membandingkan ekspresi gen relative antara sampel eksperimen dengan *housekeeping gene* (β -actin)

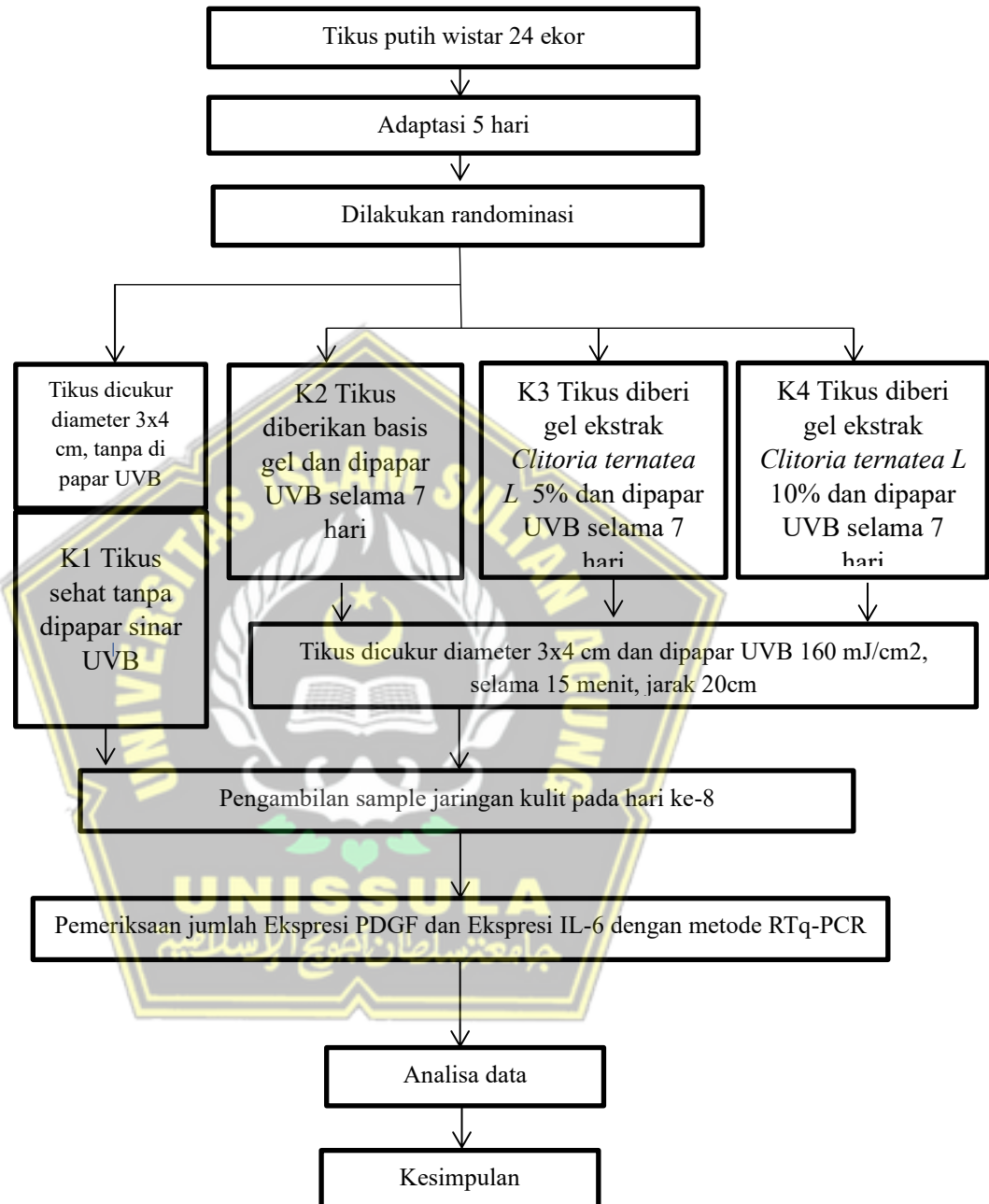
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di beberapa lokasi, yaitu di Laboratorium Bagian Kimia IBL Unissula untuk proses analisis kimia, Laboratorium Hewan Coba IBL Unissula untuk perlakuan terhadap hewan uji, serta Laboratorium Medis Umum CITO Yogyakarta untuk analisis sampel jaringan kulit. Rangkaian penelitian berlangsung dari Desember 2024 hingga Februari 2025, mencakup seluruh tahapan mulai dari persiapan, perlakuan, hingga analisis data hasil penelitian.

4.9. Analisa data

Hasil dianalisis menggunakan analisis deskriptif, normalitas, dan homogenitas. Kemudian dilakukan uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas varian data dengan uji *Levene*. Data yang dihasilkan untuk ekspresi PDGF tidak terdistribusi normal, maka dilakukan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan antar semua kelompok. Hasil uji normalitas dan homogenitas untuk ekspresi IL-6 menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen maka dilakukan uji one-Way ANOVA untuk mengetahui adakah perbedaan rerata antar semua kelompok.

4.10. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen menggunakan desain *post test only control group* dengan metode rancang acak lengkap yang dibagi empat kelompok perlakuan. Subyek penelitian adalah tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Sampel penelitian yang digunakan adalah 20 tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan usia 2-3 bulan, bobot badan 200-250 g. Tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di adaptasi selama 7 hari dan dilakukan randomisasi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok 1, tikus sehat tidak diberi paparan UV-B, kelompok 2 kontrol, tikus diberikan gel plasebo setelahnya dipapar UV-B, kelompok 3 diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* dosis 5% setelahnya diberi paparan UV-B dan, dan kelompok 4 diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* 10% setelahnya dipapar UV-B.

Proses ekstraksi dilakukan di laboratorium kimia IBL Unissula dan perlakuan hewan di laboratorium hewan coba IBL unissula, sedangkan analisis sampel jaringan kulit dilakukan di Laboratorium Medis Umum CITO Yogyakarta dengan metode deteksi biomarker *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan menggunakan alat BioRad CFX 96, sebelum dilakukan pengujian sampel dilakukan ekstraksi secara manual dan diukur konsentasi material genetika dengan menggunakan Quibit. Metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dipilih karena ekspresinya yang stabil dan konsisten di berbagai jenis sel.

5.1.2. Hasil analisis ekspresi PDGF

Ekspresi PDGF ditunjukkan pada tabel 5.1, kelompok tikus sehat (K1) dengan ekspresi PDGF sebesar $1,39 \pm 0,62$ kemudian kelompok yang diberikan gel placebo (K2) sebesar $1,39 \pm 0,61$, pada kelompok yang diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* dosis 5% sebesar $1,66 \pm 0,87$ dan kelompok yang diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* dosis 10% sebesar $1,52 \pm 1,88$.

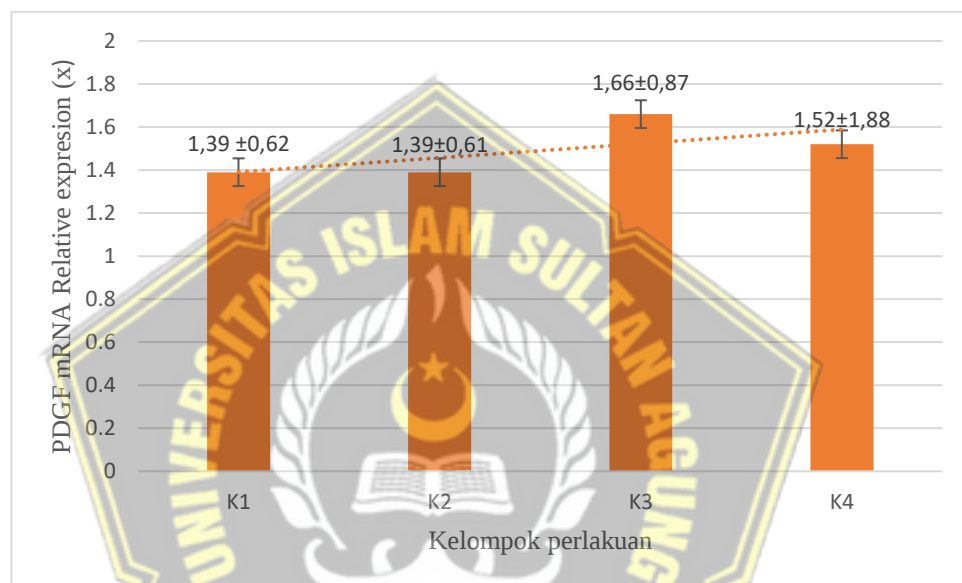
Tabel 5.1 Data Hasil Ekspresi PDGF pada berbagai kelompok penelitian

Variabel	Kelompok				Nilai p
	K1 Tikus Sehat	K2 Gel Plasebo	K3 Gel ECT 5%	K4 Gel ECT 10%	
	Rerata $\pm$ SD n = 5	Rerata $\pm$ SD n = 5	Rerata $\pm$ SD n = 5	Rerata $\pm$ SD n = 5	
Ekspresi PDGF	$1,39 \pm 0,62$	$1,39 \pm 0,61$	$1,66 \pm 0,87$	$1,52 \pm 1,88$	
<i>Shapiro Wilk</i>	0,471	0,561	0,341	0,002	
<i>Levene's Test</i>					0,150
<i>Kruskal wallis</i>					0,455

Keterangan: *Shapiro-Wilk* = Normal ($p > 0,05$)
Leuvene Test = Homogen ($p > 0,05$)
Kruskal wallis = Signifikan ($p < 0,05$)

Uji *Shapiro-Wilk* digunakan untuk mengevaluasi normalitas hasil rerata ekspresi PDGF pada setiap kelompok. Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa distribusi rerata ekspresi PDGF pada kelompok K4 tidak normal $p = 0,002$ ($p > 0,05$) sehingga disimpulkan data tidak terdistribusi normal, kemudian uji homogenitas varians data dilakukan dengan menggunakan uji *Levene*, dan hasilnya menunjukkan nilai $p = 0,150$ ($p > 0,05$) yang berarti data rerata ekspresi PDGF bersifat homogen.

Analisis perbandingan antar semua kelompok dilakukan uji statistik non parametrik. Uji yang digunakan adalah *uji Kruskal wallis*, yang menunjukkan hasil $p=0,455$ ($p<0,05$), sebagaimana terlihat pada tabel 5.1 dan gambar 5.2. Hasil ini menunjukkan tidak berbeda secara signifikan terhadap ekspresi PDGF pada semua kelompok perlakuan.



Gambar 5.1 Grafik rerata ekspresi PDGF pada berbagai kelompok penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa meskipun secara deskriptif kelompok yang diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* dosis 5% menunjukkan ekspresi PDGF lebih tinggi, yang lebih konsisten dibandingkan dengan dosis 10%, analisis statistik menunjukkan bahwa peningkatan tersebut tidak signifikan. Pada kelompok dosis 10%, terlihat standar deviasi yang besar, mencerminkan adanya variabilitas respons yang tinggi di antara subjek. Temuan ini sejalan dengan hasil uji normalitas Shapiro-Wilk, yang menunjukkan bahwa data pada kelompok dosis 10%

tidak terdistribusi normal. Gel ekstrak *Clitoria ternatea L* menunjukkan potensi dalam meningkatkan ekspresi PDGF, bukti statistik yang diperoleh belum cukup kuat untuk menyimpulkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan.

5.1.3. Hasil analisis ekspresi IL-6

Hasil analisis ekspresi IL-6 ditunjukkan pada tabel 5.3. Berdasarkan hasil didapatkan bahwa kelompok tikus sehat (K1) sebesar $1,02 \pm 0,18$ kemudian kelompok yang diberikan gel placebo (K2) sebesar $1,11 \pm 0,33$, pada kelompok yang diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* dosis 5% sebesar $1,22 \pm 0,23$ dan kelompok yang diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* dosis 10% sebesar $1,16 \pm 0,26$.

Uji *Shapiro-Wilk* digunakan untuk mengevaluasi normalitas hasil rerata ekspresi IL-6 pada setiap kelompok yang menunjukkan bahwa distribusi rerata ekspresi IL-6 pada keempat kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$). kemudian uji homogenitas varians data dengan *Levene test* menunjukkan hasil $p = 0,507$ ($p > 0,05$) yang berarti data pada semua kelompok bersifat homogen.

Tabel 5.2 Data hasil ekspresi IL-6 pada berbagai kelompok penelitian

Variabel	Kelompok				Nilai P
	K1 Tikus Sehat	K2 Gel Plasebo	K3 Gel ECT 5%	K4 Gel ECT 10%	
	Rerata $\pm$ SD n = 5	Rerata $\pm$ SD n = 5	Rerata $\pm$ SD n = 5	Rerata $\pm$ SD n = 5	
Ekspresi IL-6	$1,02 \pm 0,18$	$1,11 \pm 0,33$	$1,22 \pm 0,23$	$1,16 \pm 0,26$	
<i>Shapiro Wilk</i>	0,123	0,589	0,551	0,711	
<i>Levene's Test</i>					0,507
<i>One One Anova</i>					0,663

Keterangan: *Shapiro-Wilk* = Normal ($p > 0,05$)
Leuvene Test = Homogen ($p > 0,05$)
One way Anova = Signifikan ($p < 0,05$)

Analisis perbandingan antar semua kelompok dilakukan uji statistik parametrik dengan uji *One Way ANOVA*, yang menunjukkan hasil $p = 0,663$ ($p < 0,05$), sebagaimana terlihat pada tabel 5.3. Hasil ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap ekspresi IL-6 antar semua kelompok perlakuan.



Gambar 5.2 Grafik rerata ekspresi IL-6 pada berbagai kelompok penelitian

Kelompok yang diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L dosis 5% (K3) menunjukkan ekspresi IL-6 tertinggi, diikuti oleh kelompok dengan dosis 10% (K4), kelompok gel plasebo (K2), dan kelompok sehat (K1). Peningkatan IL-6 pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa ekstrak *Clitoria ternatea* L dapat mempengaruhi respon inflamasi awal, terutama pada dosis 5%, yang berperan dalam proses penyembuhan. Namun, peningkatan dosis hingga 10% tidak menyebabkan lonjakan IL-6 lebih

lanjut, yang diduga disebabkan oleh mekanisme ambang atau efek antiinflamasi dari senyawa bioaktif dalam ekstrak tersebut. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun *Clitoria ternatea* L memiliki potensi dalam modulasi ekspresi IL-6, dosis yang optimal perlu ditentukan agar tidak memperpanjang fase inflamasi, yang justru dapat menghambat proses penyembuhan.

5.2. Pembahasan

Hasil ekspresi PDGF menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antar berbagai kelompok perlakuan, secara deskriptif kelompok yang diberi gel ekstrak *Clitoria ternatea* L dosis 5% (K3) memiliki ekspresi PDGF yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Salah satu faktor dipengaruhi oleh variabilitas data yang tinggi, terutama pada kelompok K3 ($1,66 \pm 0,87$) dan K4 ($1,52 \pm 1,88$), yang menunjukkan adanya perbedaan besar antar sampel dalam kelompok yang sama, Jumlah sampel yang terbatas mengurangi sensitivitas dalam mendeteksi perbedaan antar kelompok. Selain itu, mekanisme ambang (*threshold effect*) membatasi ekspresi PDGF setelah mencapai tingkat tertentu, sehingga peningkatan dosis ekstrak tidak selalu meningkatkan ekspresi secara signifikan. Regulasi ini dikendalikan oleh mekanisme homeostasis dan feedback negatif untuk mencegah hiperproliferasi fibroblas atau fibrosis berlebihan.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi PDGF-BB yang berlebihan dapat memiliki efek dualistik pada tumor, termasuk pengurangan perisit pada pembuluh darah tumor, menandakan pentingnya regulasi PDGF dalam rentang optimal. Jalur sinyal PDGF-PDGFR juga menunjukkan bahwa aktivasi reseptor

PDGF terbatas oleh jumlah reseptor yang tersedia, mendukung konsep mekanisme ambang dalam regulasi PDGF. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Anda, di mana peningkatan dosis ekstrak *Clitoria ternatea* tidak selalu meningkatkan ekspresi PDGF secara linear.⁴⁹

Ekspresi PDGF juga dapat dipengaruhi oleh respons imun, inflamasi, metabolisme individu, serta faktor stres, yang bervariasi antar sampel dan dapat menyebabkan hasil yang tidak konsisten.⁵¹ Meskipun secara biologis terdapat indikasi bahwa ekstrak *Clitoria ternatea* L dosis 5% dapat meningkatkan ekspresi PDGF, perbedaan ini tidak cukup kuat secara statistik. Untuk memastikan efek ekstrak ini, diperlukan studi lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan kontrol variabel yang lebih ketat guna memperoleh hasil yang lebih akurat.

Hasil pada kelompok yang diberikan gel ekstrak *Clitoria ternatea* L dosis 5% (K3), secara deskriptif menunjukkan ekspresi IL-6 tertinggi, diikuti oleh kelompok dengan dosis 10% (K4), kelompok gel plasebo (K2), dan kelompok sehat (K1). Meskipun terdapat perbedaan dalam ekspresi IL-6, hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan. Peningkatan IL-6 pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa ekstrak *Clitoria ternatea* L dapat mempengaruhi respon inflamasi awal, terutama pada dosis 5%, yang kemungkinan berperan dalam proses penyembuhan luka. Namun, peningkatan dosis hingga 10% tidak menyebabkan lonjakan IL-6 lebih lanjut, yang mungkin disebabkan oleh mekanisme ambang atau efek antiinflamasi dari senyawa bioaktif dalam ekstrak tersebut. Hasil ini mengindikasikan bahwa meskipun *Clitoria ternatea* L memiliki potensi dalam modulasi ekspresi IL-6, dosis yang optimal harus ditentukan agar

tidak memperpanjang fase inflamasi, yang justru dapat menghambat proses penyembuhan. Studi lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan pemantauan dalam jangka waktu yang lebih panjang diperlukan untuk memastikan efek ekstrak ini terhadap ekspresi IL-6 serta efisiensinya dalam mendukung penyembuhan kulit.

Penelitian menunjukkan ekstrak *Clitoria ternatea* umumnya menurunkan kadar IL-6 dan mempengaruhi mediator inflamasi seperti IL-6 dalam proses penyembuhan luka, termasuk perlindungan terhadap densitas kolagen akibat paparan UVB.¹⁵ Namun, penelitian yang menunjukkan bahwa ekstrak *Clitoria ternatea* tidak berpengaruh signifikan terhadap ekspresi IL-6 masih terbatas.

Penelitian ini secara keseluruhan memiliki desain eksperimen yang baik, terdapat beberapa keterbatasan yang dapat memengaruhi validitas hasil. Variabilitas data yang tinggi dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan jumlah sampel yang terbatas. Selain itu, dosis ekstrak bunga telang yang digunakan belum optimal, terlihat dari efek yang tidak meningkat secara linear. Rendahnya absorpsi zat aktif pada kulit dan kemungkinan inkonsistensi dalam proses pembuatan gel juga dapat membatasi efektivitas ekstrak tersebut. Variasi data dalam penelitian ini dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti infeksi mikroba selama perlakuan, respons imun yang berbeda-beda, serta perbedaan metabolisme antar individu. Infeksi yang terjadi selama penelitian mungkin mengganggu efektivitas gel ekstrak bunga telang, sehingga gel tidak bekerja optimal dalam menekan inflamasi dan apoptosis. Untuk meningkatkan keakuratan hasil, diperlukan kontrol yang lebih ketat dalam perlakuan hewan coba, termasuk standarisasi prosedur, pengelolaan lingkungan

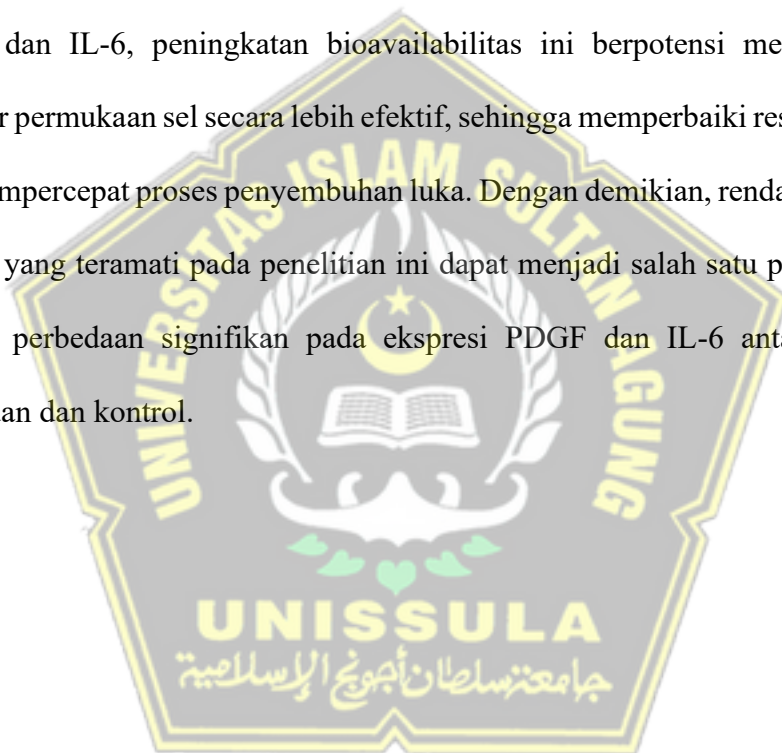
yang optimal, dan jumlah sampel yang memadai, sehingga hasil penelitian lebih valid, konsisten, dan terpercaya secara ilmiah.

Rendahnya absorpsi gel ekstrak *Clitoria ternatea L* pada kulit tikus, yang dapat memengaruhi efektivitas senyawa aktif dalam meningkatkan ekspresi PDGF dan IL-6. Penetrasi obat topikal sering kali dipengaruhi oleh ukuran partikel, konsentrasi zat aktif, dan formulasi gel, sehingga penyerapan senyawa aktif tidak optimal, sehingga tidak adanya perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pendekatan nanopartikel dapat menjadi alternatif untuk meningkatkan penetrasi kulit dan memaksimalkan efek farmakologis ekstrak. Penyerapan obat topikal melalui kulit melibatkan tiga lapisan utama, yaitu stratum korneum, epidermis, dan dermis. Stratum korneum, sebagai lapisan terluar epidermis, merupakan penghalang utama dalam absorpsi obat topikal. Lapisan ini terdiri dari sel-sel kulit mati (korneosit) yang dikelilingi oleh lipid padat, memberikan perlindungan mekanis dan kimia namun sekaligus menghambat penetrasi molekul besar atau lipofobik. Setelah melewati stratum korneum, obat harus berdifusi melalui epidermis untuk mencapai dermis, tempat obat berinteraksi dengan pembuluh darah guna distribusi sistemik atau mengaktifkan proses lokal, seperti ekspresi PDGF dan IL-6.

Penggunaan gel ekstrak *Clitoria ternatea L* memiliki keterbatasan dalam menembus stratum korneum. Faktor-faktor seperti ukuran partikel ekstrak yang terlalu besar, konsentrasi zat aktif yang mungkin tidak cukup untuk mencapai ambang batas terapeutik, serta formulasi gel yang tidak mengandung enhancer penetrasi kulit (misalnya etilen glikol, alkohol, atau surfaktan) dapat mempengaruhi

absorpsi. Selain itu, sifat fisikokimia ekstrak, termasuk kelarutan dalam lemak dan air, juga menentukan kemampuan difusi melalui lapisan lipid stratum korneum.

Ekstrak *Clitoria ternatea L* yang dimuat dalam nanopartikel, mekanismenya dapat mencakup ikatan nanopartikel dengan lipid stratum korneum untuk menciptakan jalur difusi mikro, meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif, dan memaksimalkan interaksi dengan sel target di dermis. Dalam konteks ekspresi PDGF dan IL-6, peningkatan bioavailabilitas ini berpotensi memicu aktivasi reseptor permukaan sel secara lebih efektif, sehingga memperbaiki respon inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan luka. Dengan demikian, rendahnya absorpsi topikal yang teramati pada penelitian ini dapat menjadi salah satu penyebab tidak adanya perbedaan signifikan pada ekspresi PDGF dan IL-6 antara kelompok perlakuan dan kontrol.



BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian gel Ekstrak *Clitoria ternatea L* tidak berpengaruh terhadap ekspresi PDGF dan ekspresi IL-6 pada tikus wistar dipapar sinar UVB.
2. Tidak terdapat pengaruh pemberian Gel Ekstrak *Clitoria ternatea L* secara topikal 5% dan 10% terhadap ekspresi PDGF antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol
3. Tidak terdapat pengaruh pemberian Gel Ekstrak *Clitoria ternatea L* secara topikal 5% dan 10% terhadap ekspresi IL-6 antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol

6.2. Saran

1. Penelitian lanjutan perlu menambah jumlah sampel dan memperketat kontrol variabel, termasuk standarisasi prosedur dan pengelolaan lingkungan, untuk meningkatkan sensitivitas dan validitas hasil.
2. Diperlukan studi pendahuluan untuk menentukan dosis optimal ekstrak *Clitoria ternatea L*, serta pengembangan formulasi gel dengan teknologi nanopartikel atau enhancer penetrasi kulit guna meningkatkan absorpsi dan efektivitas farmakologis ekstrak.
3. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkaji mekanisme ambang pada ekspresi PDGF dan IL-6 melalui jalur sinyal PDGF-PDGFR serta

memantau efek jangka panjang ekstrak *Clitoria ternatea L* terhadap perbaikan kulit dan potensi efek samping kronis.



DAFTAR PUSTAKA

1. Son DJ, Jung JC, Choi YM, Ryu HY, Lee S, Davis BA. Wheat extract oil (WEO) attenuates UVB-induced photoaging via collagen synthesis in human keratinocytes and hairless mice. *Nutrients*. 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020300.
2. Lee LY, Liu SX. Pathogenesis of Photoaging in Human Dermal Fibroblasts. *Int J Dermatol Venereol*. 2022;3(1):37-42. doi:10.1097/JD9.0000000000000068.
3. Cahyaningsih E, Era Sandhi PK, Santoso P. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. 2019;5.
4. Kumar R, Deep G, Agarwal R. An Overview of Ultraviolet B Radiation-Induced Skin Cancer Chemoprevention by Silibinin. *Curr Pharmacol Rep*. 2015;1(3):206-215. doi:10.1007/s40495-015-0027-9.
5. Xiao Z, Yang S, Chen J, et al. Trehalose against UVB-induced skin photoaging by suppressing MMP expression and enhancing procollagen I synthesis in HaCaT cells. *J Funct Foods*. 2020;74. doi:10.1016/j.jff.2020.104198.
6. Gromkowska-Kępa KJ, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging — review of in vitro studies. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3427-3431. doi:10.1111/jocd.14033.
7. Li C, Fu Y, Dai H, Wang Q, Gao R, Zhang Y. Recent progress in preventive effect of collagen peptides on photoaging skin and action mechanism. *Food Science and Human Wellness*. 2022;11(2):218-229. doi:10.1016/j.fshw.2021.11.003.
8. Xiao T, Yan Z, Xiao S, Xia Y. Proinflammatory cytokines regulate epidermal stem cells in wound epithelialization. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1). doi:10.1186/s13287-020-01755-y.
9. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2016.
10. Jayanti M, Ulfa AM, Yasir AS. The Formulation and Physical Evaluation Tests of Ethanol in Telang Flower (*Clitoria ternatea* L.) Extract Losio Form as Antioxidant. *Biomedical Journal of Indonesia*. 2021;7(3):488-495. doi:10.32539/bji.v7i3.543.

11. Ritonga NB, Rini R, Anggraini T. Formulation and Evaluation of Sun Block Lotion Made from Virgin Coconut Oil (VCO) with the addition of the Extract of Telang Flower (*Clitoria ternatea*, L) and Pandan Leaves (*Pandanus amarus*, L). *AJARCADE*. 2020;4(1):54-59. doi:10.29165/ajarcde.v4i1.39.
12. Evrova O, Buschmann J. In vitro and in vivo effects of PDGF-BB delivery strategies on tendon healing: A review. *Eur Cell Mater*. 2017;34:15-39. doi:10.22203/eCM.v034a02.
13. Akmal T, Julianti AI, Syamsudin SS. Polyherbal Formulation Optimization From *Clitoria Ternatea*, *Rosmarinus Officinalis* and *Aquilaria Mallacensis* using simplex lattice design. *Int J Appl Pharm*. 2023;15(Special Issue 2):79-84. doi:10.22159/ijap.2023.v15s2.15.
14. Arhani A, Haicha Pratama I. An Investigation on The Impact of Orally Administered Celery and Orange Juices on The Production of Collagen in Rats Exposed to Ultraviolet-B Light. *Jurnal Eduhealth*. 2023;14(04):2023.
15. Widiyanto B, Yuniarifa C, Purnamasari R. Efek Perlindungan Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Terhadap Densitas Kolagen Dari Paparan Sinar UVB. *J Sehat Indones (JUSINDO)*. 2022;16(1):1-23.
16. Subchan P, Putri RS, Muna NI, Hutapea CM, Cahyani E, Hidayah N. Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Menghambat Peningkatan Ekspresi Gen MMP-1 pada Kulit Tikus Wistar yang Terpapar Sinar Ultraviolet B. *J Midwifery Health Sci Sultan Agung*. 2022;(2):13-21. doi:10.30659/jmhsa.v1i2.22.
17. Puspitasari D, Pratimasari D, Andriani D. Penentuan Nilai Spf (Sun Protection Factor) Krim Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria Ternatea*) Secara in Vitro Menggunakan Metode Spektrofotometri. *J Insan Farmasi Indones*. 2019;2(1):118-125. doi:10.36387/jifi.v2i1.304.
18. Chen H, Xing X, Tan H, et al. Covalently antibacterial alginate-chitosan hydrogel dressing integrated gelatin microspheres containing tetracycline hydrochloride for wound healing. *Mater Sci Eng C*. 2017;70(Part 2):287-295. doi:10.1016/j.msec.2016.08.086.
19. Huang AH, Chien AL. Photoaging: a Review of Current Literature. *Curr Dermatol Rep*. 2020;9(1):22-29. doi:10.1007/s13671-020-00288-0.
20. Gallo-Oller G, Di Scala M, Aranda F, Dotor J. Transforming growth factor beta (TGF- β) activity in immuno-oncology studies. *Methods Enzymol*. 2020;636:129-172. doi:10.1016/bs.mie.2019.06.008.
21. Masir O, Manjas M, Putra AE, Agus S. Pengaruh Cairan Kultur Filtrate Fibroblast (CFF) Terhadap Penyembuhan Luka; Penelitian Eksperimental Pada Rattus Norvegicus Galur Wistar. Vol 1.; 2012. <http://jurnal.fk.unand.ac.id>

22. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307. doi:10.1038/nature10144
23. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: A short overview of certain bioactive components. *Open Medicine (Poland)*. 2016;11(1):242-247. doi:10.1515/med-2016-0048
24. Park CS, Helmbrecht A, Htoo JK, Adeola O. Comparison of amino acid digestibility in full-fat soybean, two soybean meals, and peanut flour between broiler chickens and growing pigs. *J Anim Sci*. 2017;95(7):3110-3119. doi:10.2527/jas2017.1404
25. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1). doi:10.1186/s13287-016-0303-6
26. Maulidia M, Wibowo JW, Sumarawati T. Effect of Virgin Coconut Oil Administration to Increase HDL, Decrease LDL and IL-6 in Hypercholesterol Male Wistar Rats. *Indonesian Journal of Medicine*. 2022;7(4):471-478. doi:10.26911/theijmed.2022.07.04.12
27. Yuniarti E, Universitas Negeri Padang. Pengaruh latihan submaksimal terhadap kadar interleukin-6 pada siswa pusat pendidikan latihan pelajar Sumatera Barat. 2014;VI(2):189-192.
28. Oky P, Tania A, Simamora D, et al. Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis (Ra). Vol 3.; 2014.
29. Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, Niki Y, Matsui M. Photoaging of the skin. *Anti-Aging Medicine*. 2009;6(6):46-59.
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. 2015.
32. 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):19-23. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4
33. 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
34. Semaradana P, Putu G, Aryana S, et al. Kadar Interleukin 6 serum sebagai prediktor luaran rawat inap pada lanjut usia di Desa Pedawa Buleleng Bali. 2018. www.jpdonud.org
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. Santos KC, Magalhães ALR, Silva DKA, et al. Nutritional potential of forage species found in Brazilian Semiarid region. *Livest Sci*. 2017;195:118-124. doi:10.1016/j.livsci.2016.12.002

37. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, et al. The therapeutic potential of Apigenin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6). doi:10.3390/ijms20061305
38. Chakraborty S, Sahoo S, Bhagat A, Dixit S. *International Journal of Research-Granthaalayah.* 2017;5(10):197-208. doi:10.5281/zenodo.1040675
39. Makasana J, Dholakiya BZ, Gajbhiye NA, Raju S. Extractive determination of bioactive flavonoids from butterfly pea (*Clitoria ternatea* Linn.). *Res Chem Intermed.* 2017;43(2):783-799. doi:10.1007/s11164-016-2664-y
40. Adhisa S, Megasari DS. Kajian penerapan model pembelajaran kooperatif tipe true or false pada kompetensi dasar kelainan dan penyakit kulit. *Jurnal Tata Rias.* 2020;9(3).
41. Afif Nurul Hidayati N, Pudjirahardjo WJ, Pohan SS. Cumulative exposure to UVA-UVB sunlight influences the increase of interleukin-10 expression, an immunosuppressive cytokine in T lymphocytes. Published online 2015.
42. Karim PL, Aryani IA, Nopriyati. Anatomy and Histologic of Intrinsic Aging Skin. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research.* 2021;5(11):1165-1177. doi:10.32539/bsm.v5i11.417.
43. Carrillo-Martinez EJ, Flores-Hernández FY, Salazar-Montes AM, Nario-Chaidez HF, Hernández-Ortega LD. Quercetin, a Flavonoid with Great Pharmacological Capacity. *Molecules.* 2024;29(5). doi:10.3390/molecules29051000.
44. Takamura N, Renaud L, da Silveira WA, Feghali-Bostwick C. PDGF Promotes Dermal Fibroblast Activation via a Novel Mechanism Mediated by Signaling Through MCHR1. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.745308.
45. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci.* 2016;5. doi:10.1017/jns.2016.41.
46. Guo X, He L, Sun J, et al. Exploring the Potential of Anthocyanins for Repairing Photoaged Skin: A Comprehensive Review. *Foods.* 2024;13(21):1-19. doi:10.3390/foods13213506.
47. Zhu X, Li N, Wang Y, et al. Protective effects of quercetin on UVB irradiation-induced cytotoxicity through ROS clearance in keratinocyte cells. *Oncol Rep.* 2017;37(1):209-218. doi:10.3892/or.2016.5217.
48. Lestari NE, Pratama R. Mutu fisik sediaan masker gel peel-off ekstrak kulit buah delima (*Punica granatum* L) dengan perbandingan konsentrasi PVA. *Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang.* Published online 2020:1-10.
49. Hosaka K, Yang Y, Seki T, et al. Tumour PDGF-BB expression levels determine dual effects of anti-PDGF drugs on vascular remodelling and metastasis. *Nat Commun.* 2013;4. doi:10.1038/ncomms3129.
50. Wu E, Palmer N, Tian Z, et al. Comprehensive dissection of PDGF-PDGFR signaling pathways in PDGFR genetically defined cells. *PLoS One.* 2008;3(11). doi:10.1371/journal.pone.0003794.

51. Jian K, Yang C, Li T, et al. PDGF-BB-derived supramolecular hydrogel for promoting skin wound healing. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1). doi:10.1186/s12951-022-01390-0.

