

**PENGARUH GEL EKSTRAK BIJI KURMA
(*Phoenix dactylifera L*) TERHADAP
KADAR IL-6 DAN VEGF
(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Tikus Jantan Galur
Wistar yang mengalami luka insisi)**

Tesis

Untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister S2



Rika Budiarti

MBK2424010491

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2026**

TESIS
PENGARUH GEL EKSTRAK BIJI KURMA
(*Phoenix dactylifera* L) TERHADAP
KADAR IL-6 DAN VEGF
(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Tikus Jantan Galur
Wistar yang mengalami luka insisi)

Disusun oleh:

Rika Budiarti
(MBK2424010491)

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
Kamis, 12 Februari 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima
Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK: 210198046

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

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



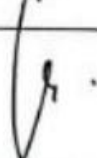
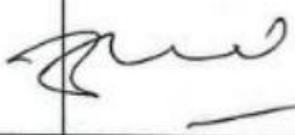
Dr.dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK: 210198046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis Dengan Judul "PENGARUH GEL EKSTRAK BIJI KURMA (*Phoenix dactylifera* L) TERHADAP KADAR IL-6 DAN VEGF (Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang mengalami luka insisi)" ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Kamis

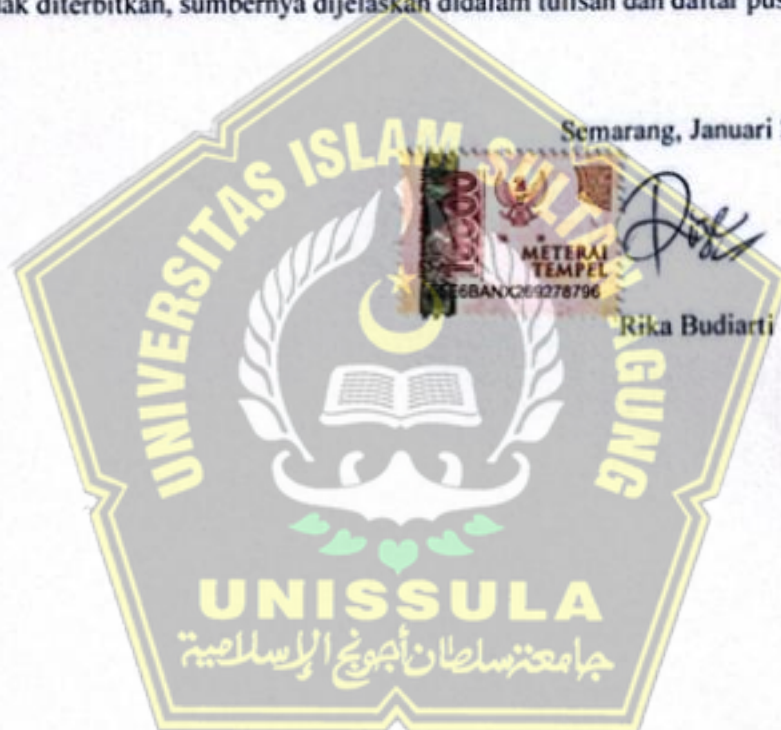
Tanggal : 12 Februari 2026

NO	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Dr. dr. Chodidjah, M.Kes , PAK (K)	Penguji 1	
2.	Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH, MH, Sp.KF	Penguji 2	
3.	Prof. Dr. Siti Thomas Z, S.KM, M.Kes	Penguji 3	
4	Dr. dr. Joko Wahyu W, M.Kes	Pembimbing 1	
5	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS	Pembimbing 2	

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, Januari 2026



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Rika Budiarti
Tempat / tanggal lahir : Bandar Lampung, 18 Januari 1991
Agama : Islam
Jenis kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 2 Talang Teluk Betung Selatan : Lulus tahun 2002
2. SMP Al-Kautsar Bandar Lampung : Lulus tahun 2005
3. SMA Al-Kautsar Bandar Lampung : Lulus tahun 2008
4. S1 Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati : Lulus tahun 2013
5. Profesi Dokter : Lulus tahun 2015
6. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : 2024 – Sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

RS DKT Bandar Lampung 2015-2016
Puskesmas Panjang Bandar Lampung 2016
RSIA Mutiara Putri Bandar Lampung 2016
Elty Clinic Batam 2017-2018
Universitas Batam 2018
Artha Medika Clinic Batam 2022-Sekarang

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : Arya Tesa Brahmana
2. Nama Anak : Mikhayla Aretha Brahmana

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

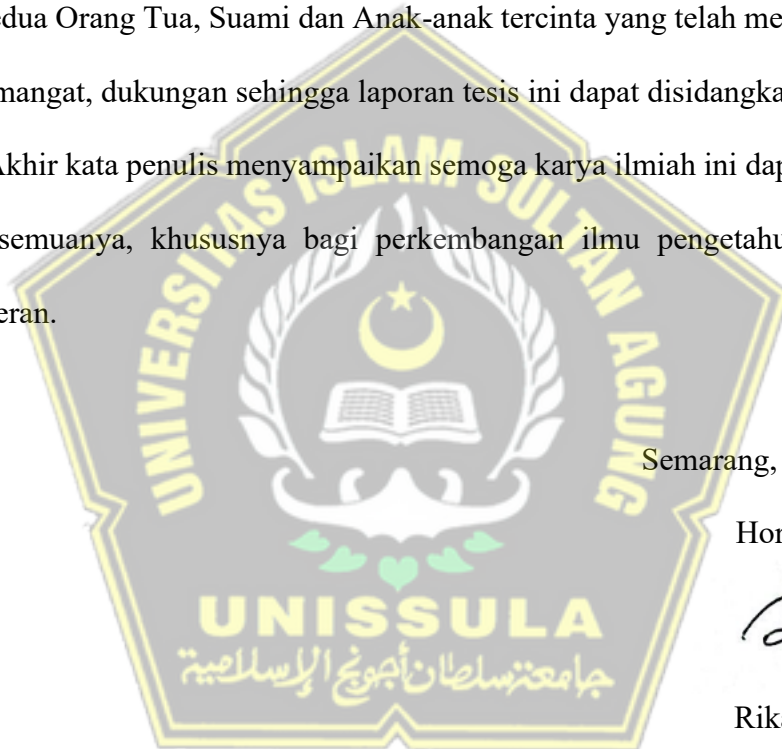
Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena telah memberikan Rahmat kesehatan dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan tesis yang berjudul "Pengaruh Gel Ekstrak Biji Kurma (*Phoenix Dactylivera L*) Terhadap Kadar IL-6 Dan VEGF (Studi Eksperimental *In Vivo* Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Mengalami Luka Insisi)" laporan tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu tugas akhir di Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh dosen yang telah membantu dan mendukung serta memotivasi penulis dalam penyelesaian penulisan laporan tesis.

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS selaku dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di program Magister Ilmu Biomedik, sekaligus sebagai pembimbing II.
3. Dr.dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik dan Pembimbing I yang memberi bimbingan masukan selama penyusunan laporan tesis ini.
4. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, selaku Dosen Penguji I yang dengan ketelitian dan keahliannya telah memberikan evaluasi mendalam, kritik yang objektif, serta rekomendasi yang sangat berarti dalam proses penyempurnaan tesis ini.

5. Dr. dr Setyo Trisnadi, SH, MH, Sp.KF selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan perhatian, masukan, serta arahan yang membangun sehingga laporan tesis ini dapat diselesaikan.
6. Prof. Dr. Siti Thomas Z, S.KM, M.Kes, selaku Dosen Penguji III yang telah memberikan perhatian, masukan ilmiah, serta arahan yang membangun sehingga laporan tesis ini dapat disusun dengan lebih baik.
7. Kedua Orang Tua, Suami dan Anak-anak tercinta yang telah memberikan doa, semangat, dukungan sehingga laporan tesis ini dapat disidangkan.

Akhir kata penulis menyampaikan semoga karya ilmiah ini dapat bermanfaat untuk semuanya, khususnya bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.



Semarang, Januari 2026

Hormat saya,

Rika Budiarti

DAFTAR ISI

TESIS	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Kadar IL-6.....	9
2.1.1 Mekanisme aktivasi IL-6	10
2.1.2 Peran IL-6 Dalam Proses Penyembuhan Luka	12
2.2 Kadar <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)	14
2.2.1 Definisi VEGF	14
2.2.1 Jalur Aktivasi VEGF	17
2.3 Biji Kurma Tunisia	19
2.3.1 Taksonomi Kurma Tunisia	19
2.3.2 Morfologi Kurma Tunisia.....	20
2.3.3 Kandungan Senyawa Aktif dan Manfaat Biji Kurma (<i>Phoenix dactylifera</i> L.)	21

2.4 Luka Insisi.....	26
2.4.1 Pengertian	26
2.4.2 Fase Penyembuhan Luka	27
2.4.3 Mekanisme Penyembuhan Luka Insisi	31
2.5 Pengaruh Gel Ekstrak Biji Kurma Tunisia terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada Luka Insisi	33
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	36
3.1 Kerangka Teori	36
3.2 Kerangka Konsep	40
3.3 Hipotesis	40
BAB IV METODE PENELITIAN.....	41
4.1 Jenis dan rancangan penelitian.....	41
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	42
4.2.1 Variabel Bebas	42
4.2.2 Variabel Terikat	42
4.2.3 Definisi Operasional	42
4.3 Subyek dan Sampel Penelitian	44
4.4 Jumlah sampel.....	45
4.5 Alat dan Bahan.....	45
4.6 Cara Penelitian	45
4.6.1 Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	45
4.6.2 Persiapan sampel	46
4.6.2 Penentuan Dosis Gel Ekstrak Biji kurma	46
4.6.3 Prosedur pembuatan ekstrak biji kurma	47
4.6.4 Prosedur pembuatan gel ekstrak biji kurma	48
4.6.5 Prosedur pembuatan luka insisi	49
4.6.7 Pengambilan darah dan pengumpulan serum	50
4.6.8 Pengambilan sampel jaringan kulit Tikus	50
4.6.9 Pemeriksaan kadar IL-6 dan kadar VEGF menggunakan Metode ELISA	51
4.7 Tempat dan Waktu Penelitian	52
4.8 Analisa Data.....	53
4.9 Alur Penelitian	54
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	55
5.1 Hasil Penelitian	56

5.1.1 Hasil Gambaran makroskopis penyembuhan luka insisi hari pertama hingga ke tujuh perlakuan.....	56
5.1.2 Hasil analisis kadar IL-6 pada tiap kelompok perlakuan	58
5.1.3 Hasil analisis kadar VEGF pada tiap kelompok perlakuan	61
5.2 PEMBAHASAN	63
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	70
6.1. Kesimpulan	70
6.2. Saran	71
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN.....	81
1. Lampiran Surat Keterangan Uji Etik	81
2. Lampiran Surat Pengantar Perlakuan Hewan Coba.....	82
3. Lampiran Surat Keterangan Melakukan Hewan Coba	83
4. Lampiran Hasil Penelitian.....	84
5. Lampiran Dokumentasi Penelitian.....	86
6. Lampiran pengolahan data dengan SPSS	90



DAFTAR SINGKATAN

Akt	: <i>Protein kinase B</i>
AMP	: <i>Antimicrobial Peptides</i>
AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CXCL4	: <i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 4</i>
DAMPs	: <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DMBA	: <i>7,12-Dimethylbenz[a]anthracene</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FGF-2	: <i>Fibroblast Growth Factor-2</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IKK	: <i>IκB Kinase</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin-1 alpha</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
IL-17A	: <i>Interleukin-17A</i>
IL-22	: <i>Interleukin-22</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
KGF	: <i>Keratinocyte Growth Factor</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-beta</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>

PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PDFG	: <i>Platelet-Derived Fibroblast Growth Factor</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol-3-Kinase / Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAA	: <i>Serum Amyloid A</i>
SCFA	: <i>Short Chain Fatty Acids</i>
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor Alpha</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
Th2	: <i>T helper 2 (cells)</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGF-A	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor-A</i>
VEGF-B	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor-B</i>
VEGF-C	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor-C</i>
VEGF-D	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor-D</i>
VEGF-E	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor-E</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
VEGFR-1	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1</i>
VEGFR-2	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2</i>
VEGFR-3	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme aktivasi IL-6.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.2 Biji kurma tunisia.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3.1 Kerangka teori.....	39
Gambar 3.2 Kerangka Konsep.....	40
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian.....	41
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	54
Gambar 5.1 Gambaran Makroskopis Penyembuhan Luka Insisi pada Berbagai Kelompok Perlakuan Hari ke-1 hingga Hari ke-7.....	57
Gambar 5.2 Hasil Analisis deskriptif rerata kadar IL-6 pg/mL, normalitas dan homogenitas dan uji <i>Kruskal-Wallis</i>	58
Gambar 5. 3 Perbandingan Rerata Kadar IL-6 (pg/mL) Antar Kelompok Perlakuan.....	59
Gambar 5. 4 Perbandingan Rerata Kadar VEGF (pg/mL) Antar Kelompok Perlakuan.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 5.1 Uji <i>Mann-Whitney</i> kadar IL-6 pada masing-masing kelompok.....	60
Tabel 5.2 Hasil Analisis deskriptif rerata kadar VEGF (pg/mL), normalitas dan homogenitas dan uji One way anova.....	62



DAFTAR LAMPIRAN

<u>1. Lampiran Surat Keterangan Uji Etik</u>	<u>81</u>
<u>2. Lampiran Surat Pengantar Perlakuan Hewan Coba.....</u>	<u>82</u>
<u>3. Lampiran Surat Keterangan Melakukan Hewan Coba</u>	<u>83</u>
<u>4. Lampiran Hasil Penelitian.....</u>	<u>84</u>
<u>5. Lampiran Dokumentasi Penelitian.....</u>	<u>86</u>
<u>6. Lampiran pengolahan data dengan SPSS</u>	<u>90</u>



ABSTRAK

Latar Belakang: Penyembuhan luka insisi melibatkan respon inflamasi dan angiogenesis. *Interleukin-6* (IL-6) berperan pada fase inflamasi awal, sedangkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) berperan pada fase proliferasi. Biji kurma (*Phoenix dactylifera* L.) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi memodulasi kedua proses tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap kadar IL-6 dan kadar VEGF pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar yang mengalami luka insisi.

Metode: Penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group* dilakukan pada tikus jantan galur Wistar yang dibuat luka insisi. Subjek dibagi menjadi lima kelompok, yaitu tikus sehat, kontrol negatif, kontrol positif povidone iodine, serta kelompok perlakuan gel ekstrak biji kurma konsentrasi 2,5% dan 5%. Kadar IL-6 dan VEGF jaringan kulit diukur menggunakan metode ELISA. Analisis statistik kadar IL-6 dilakukan dengan uji *Kruskal–Wallis* dan *Mann–Whitney*, sedangkan kadar VEGF dianalisis menggunakan uji *One way anova*.

Hasil: Rerata kadar IL-6 tertinggi terdapat pada kelompok gel ekstrak biji kurma 5% ($34,11 \pm 7,08$ pg/mL) dan terendah pada kelompok gel ekstrak biji kurma 2,5% ($16,53 \pm 1,67$ pg/mL). Uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang bermakna antar kelompok ($p=0,001$). Uji *Mann–Whitney* menunjukkan perbedaan bermakna pada beberapa pasangan kelompok, terutama antara konsentrasi 2,5% dan 5%. Rerata kadar VEGF meningkat seiring peningkatan konsentrasi gel, dengan nilai tertinggi pada kelompok gel ekstrak biji kurma 5% ($41,07 \pm 20,98$ pg/mL). Uji *One way anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar VEGF yang bermakna antar kelompok ($p=0,407$).

Kesimpulan: Gel ekstrak biji kurma berpengaruh signifikan terhadap kadar IL-6, namun belum menunjukkan pengaruh yang bermakna secara statistik terhadap kadar VEGF. Gel ekstrak biji kurma berpotensi mendukung penyembuhan luka insisi dengan efek yang bergantung pada konsentrasi.

Kata Kunci: gel ekstrak biji kurma, IL-6, VEGF, luka insisi, penyembuhan luka

ABSTRACT

Background: Incisional wound healing involves inflammatory response and angiogenesis. Interleukin-6 (IL-6) plays a role in early inflammation, while Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is essential during the proliferative phase. Date seed (*Phoenix dactylifera* L.) contains bioactive compounds that may influence these processes. This study aims to determine and analyze the effect of date seed extract gel (*Phoenix dactylifera* L.) administration on IL-6 and VEGF levels in the skin tissue of male Wistar rats with incisional wounds.

Methods: This experimental study used a post-test only control group design on male Wistar rats with incisional wounds. Subjects were divided into five groups: healthy control, negative control, positive control treated with povidone iodine, and treatment groups receiving date seed extract gel at concentrations of 2.5% and 5%. IL-6 and VEGF levels were measured using ELISA. IL-6 data were analyzed using Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests, while VEGF data were analyzed using One Way ANOVA.

Results: The highest mean IL-6 level was observed in the 5% date seed extract gel group (34.11 ± 7.08 pg/mL), while the lowest was in the 2.5% group (16.53 ± 1.67 pg/mL). Kruskal–Wallis analysis showed a significant difference in IL-6 levels among groups ($p=0.001$). Mann–Whitney test revealed significant differences between several group pairs, particularly between 2.5% and 5% concentrations. VEGF levels tended to increase with higher extract concentrations, with the highest mean in the 5% group (41.07 ± 20.98 pg/mL). One Way ANOVA showed no statistically significant difference in VEGF levels among groups ($p=0.407$).

Conclusion: Date seed extract gel significantly affects IL-6 levels but does not show a statistically significant effect on VEGF levels. Nevertheless, it demonstrates biological potential to support incisional wound healing in a concentration-dependent manner.

Keywords: date seed extract gel, IL-6, VEGF, incisional wound, wound healing

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyembuhan luka insisi yang berlangsung lambat merupakan permasalahan klinis yang sering dijumpai dalam praktik medis, baik pada tindakan bedah minor maupun mayor. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi, seperti infeksi, pembentukan jaringan parut berlebihan, serta keterlambatan pemulihan fungsi jaringan. Dampak tersebut tidak hanya berpengaruh secara fisik, tetapi juga dapat menurunkan kualitas hidup pasien dari aspek psikologis dan estetika.^{1,2} Oleh karena itu, optimalisasi proses penyembuhan luka insisi menjadi hal yang penting untuk diperhatikan dalam pelayanan kesehatan.

Proses penyembuhan luka insisi berlangsung melalui beberapa fase yang saling berkesinambungan, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Setiap fase dikendalikan oleh berbagai mediator biokimia, di antaranya interleukin-6 (IL-6).³ IL-6 berperan dalam mengatur respons inflamasi awal yang diperlukan untuk pembersihan jaringan rusak, namun peningkatan yang berlebihan atau berkepanjangan dapat memperlambat transisi ke fase proliferasi. Sebaliknya, VEGF memiliki peran penting dalam proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka, sehingga mendukung pembentukan jaringan baru dan percepatan penutupan luka. Ketidakseimbangan antara proses inflamasi dan angiogenesis dapat

menyebabkan penyembuhan luka insisi menjadi tidak optimal dan lebih rentan terhadap komplikasi.^{4,5}

Penatalaksanaan luka insisi idealnya bertujuan untuk mengendalikan inflamasi serta merangsang angiogenesis dan regenerasi jaringan.⁵ Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian terhadap penggunaan bahan alami sebagai agen penyembuh luka semakin meningkat karena dinilai lebih aman dan memiliki efek samping yang minimal. Salah satu bahan alami yang berpotensi adalah biji kurma (*Phoenix dactylifera L.*), yang diketahui kaya akan senyawa flavonoid, fenolik, dan antioksidan. Berbagai penelitian melaporkan bahwa ekstrak biji kurma memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang dapat mendukung proses penyembuhan luka.^{6,7}

Secara *in vitro*, formulasi sediaan gel peel-off ekstrak biji kurma dengan konsentrasi 2,5% dan 5% telah terbukti memenuhi persyaratan mutu fisik sebagai sediaan topikal.⁸ Bentuk sediaan gel memiliki beberapa keunggulan, antara lain mudah diaplikasikan, memberikan sensasi nyaman, serta memungkinkan penetrasi zat aktif yang lebih baik ke jaringan luka.⁹ Namun demikian, hingga saat ini masih terbatas penelitian yang secara khusus mengevaluasi pengaruh pemberian gel ekstrak biji kurma terhadap ekspresi mediator penyembuhan luka, khususnya IL-6 dan VEGF, pada jaringan kulit dengan luka insisi.

Luka insisi merupakan kondisi yang umum dijumpai dalam praktik medis, termasuk pada tindakan bedah umum maupun prosedur estetika. Seiring meningkatnya jumlah tindakan bedah elektif, termasuk di klinik kecantikan, kasus

luka insisi juga semakin banyak ditemukan.^{10,11} *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa jutaan kasus luka insisi terjadi setiap tahun akibat meningkatnya prosedur bedah elektif dan darurat. Di Indonesia, insidensi infeksi luka operasi dilaporkan berkisar antara 5,3% hingga 13,9%, termasuk pada prosedur bedah kosmetik.¹² Komplikasi tersebut dapat berdampak negatif terhadap hasil klinis dan estetika, sehingga diperlukan intervensi yang efektif dan aman untuk mempercepat penyembuhan luka insisi.

Berdasarkan uraian tersebut, penggunaan gel ekstrak biji kurma sebagai terapi topikal alami diharapkan dapat menjadi alternatif yang efektif dalam mendukung penyembuhan luka insisi. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji secara ilmiah pengaruh pemberian gel ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kadar IL-6 dan kadar VEGF pada jaringan kulit dengan luka insisi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan agen penyembuh luka berbasis herbal yang aman, terjangkau, dan berpotensi untuk aplikasi klinis di masa depan.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini, “Apakah pemberian gel ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera L.*) berpengaruh terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian gel ekstrak biji kurma terhadap kadar

IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan kadar IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus kelompok sehat.
2. Mendeskripsikan kadar IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus kelompok kontrol negatif dengan luka insisi tanpa diberi perlakuan.
3. Mendeskripsikan kadar IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus kelompok kontrol positif dengan luka insisi kemudian dioles *povidone iodine*.
4. Mendeskripsikan kadar IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus kelompok kontrol perlakuan dengan luka insisi kemudian diberikan gel ekstrak biji kurma dengan konsentrasi 2,5%.
5. Mendeskripsikan kadar IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus kelompok kontrol perlakuan dengan luka insisi kemudian diberikan gel ekstrak biji kurma dengan konsentrasi 5%.
6. Menganalisis perbedaan kadar IL-6 dan VEGF jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi antar semua kelompok.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmakologi dan biomedis, mengenai potensi fitoterapi dari ekstrak biji kurma dalam proses penyembuhan luka, serta memperkaya pemahaman mengenai mekanisme molekuler penyembuhan luka, terutama dalam kaitannya dengan regulasi sitokin proinflamasi IL-6 dan VEGF.

1.4.2 Manfaat praktis

Temuan ini diharapkan dapat digunakan oleh tenaga medis dan profesional kesehatan sebagai referensi dalam memilih intervensi alami yang efektif dan aman untuk mempercepat regenerasi jaringan serta mencegah komplikasi luka. Selain itu, dapat dimanfaatkan oleh industri farmasi dan kosmetik sebagai inovasi dalam pengembangan produk penyembuhan luka yang ramah lingkungan, ekonomis, dan memiliki efek samping minimal.

1.5 Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Hasil Penelitian
Anbar HS, Shehab NG, Yasin A, et al. (2024)	<i>The wound healing and hypoglycemic activities of date palm (Phoenix dactylifera) leaf extract and saponins in</i>	Eksperimen <i>In vivo</i>	Penurunan signifikan gula darah pada tikus diabetes dan diameter luka pada kelompok yang diobati dibandingkan dengan kelompok kontrol pada tikus diabetes dan normal diamati. Ekstrak Phoenix dactylifera sebagai alternatif pengobatan hiperglikemia dan luka sayatan atau eksisi. ¹³

	<i>diabetic and normal rats.</i>		
Kchaou W, Abbès F, Mansour R Ben, Blecker C, Attia H, Besbes S. (2016)	<i>Phenolic profile, antibacterial and cytotoxic properties of second grade date extract from Tunisian cultivars (Phoenix dactylifera L.).</i>	Eksperimen <i>In vitro</i>	Ekstrak kurma mengandung sepuluh senyawa fenolik utama dengan <i>p-coumaric acid</i> sebagai senyawa dominan. Ekstrak menunjukkan aktivitas antibakteri kuat terhadap <i>E. coli</i> dan sitotoksik terhadap sel kanker HeLa hingga 92%. Hasil ini menegaskan potensinya sebagai sumber alami senyawa bioaktif untuk pangan fungsional dan nutrasetikal.
Assyfa, Nurcahyati S, Agustin AN, Yuniarsih N. (2022).	Kandungan Antioksidan Pada Buah Kurma (Phoenix Dactylifera L) Dalam Formulasi Masker Peel-off.	Eksperimen <i>In vitro</i>	Formula sediaan Peel-Off dari biji kurma konsentrasi berbeda yaitu F1 (2,5%), F2 (5%), F3 (10%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa F1 dan F2 secara organoleptik berwarna merah kecoklatan, tidak berbau dan berbentuk setengah padat, konsistensi homogen, pH antara 4,5-8, waktu kering dibawah 30 menit, daya sebar antara 5-7 cm dan daya lekat lebih dari 4 detik, sedangkan F3 tidak memenuhi syarat berdasarkan hasil uji pH karena lebih besar dari 8, sehingga dapat disimpulkan bahwa Formula F1 dan F2 memenuhi syarat mutu fisik. ⁸
Meer S, Akhtar N, Mahmood T, Igielska-Kalwat J. ¹⁴	<i>Efficacy of Phoenix dactylifera L. (Date Palm) creams on healthy skin</i>	Eksperimen <i>In vivo</i>	Krim topikal ekstrak kurma menyebabkan penurunan kandungan melanin kulit, eritema kulit (efek anti inflamasi), penurunan kulit kandungan sebum (efek anti jerawat), peningkatan kadar air kulit (efek pelembab), dan peningkatan elastisitas kulit (efek anti penuaan).
Budiman H, Permatasari	Formulasi Krim Antioksidan Ekstrak Buah Kurma (Phoenix	Eksperimen <i>In vitro</i>	Pembuatan krim kurma memenuhi kriteria yang ditetapkan dalam hasil uji fisik, meliputi uji organoleptik, homogenitas daya protektif, dan uji

Y, Yunita I. (2019)	<i>Dactylivera L.)</i> Dengan Variasi Konsentrasi Basis Krim.		pH. Semua krim melewati kisaran pH ramah kulit dalam pengujian tingkat pH-nya. Semua krim lulus uji daya perlindungan dari timbulnya warna merah selama lima menit. ¹⁵
Elhemeidy RMM, Lyrawati D, Widjajanto E. (2018)	<i>Date Fruit</i> <i>Extract (Phoenix</i> <i>dactylifera, Ajwa)</i> <i>Modulates NK</i> <i>Cells and TNF-</i> <i>Alpha in DMBA-</i> <i>Induced</i> <i>Mammary Cancer</i> <i>Sprague-Dawley</i> <i>Rats.</i>	Experimen <i>In Vivo</i>	Ekstrak kurma menormalkan tingkat sel CD161 NK dan TNF- α jaringan payudara, ukuran dan proliferasi sel, serta meningkatkan tingkat kelangsungan hidup. Ekstrak kurma ajwa dapat digunakan untuk memodulasi sel NK dan TNF-alpha melawan perkembangan kanker payudara. ¹⁶

Penelitian-penelitian terdahulu mengenai *Phoenix dactylifera* umumnya berfokus pada aktivitas farmakologis ekstrak daun, buah, atau biji kurma dalam berbagai bentuk sediaan, seperti ekstrak oral, krim, dan masker peel-off, dengan tujuan yang beragam. Beberapa studi *in vivo* menilai efek hipoglikemik dan penyembuhan luka secara makroskopik (penurunan diameter luka), modulasi sistem imun (NK cell, TNF- α), serta efek kosmetik pada kulit seperti anti-inflamasi, pelembap, dan anti-penuaan. Sementara itu, penelitian *in vitro* lebih menitikberatkan pada profil senyawa fenolik, aktivitas antibakteri, sitotoksik, dan antioksidan, serta uji mutu fisik sediaan topikal tanpa pengamatan mekanisme biologis pada proses penyembuhan luka.

Berbeda dengan penelitian tersebut, penelitian yang akan dilakukan secara spesifik mengkaji pengaruh gel ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylivera*) terhadap mekanisme molekuler penyembuhan luka, yaitu dengan mengukur kadar IL-6

sebagai mediator inflamasi dan kadar VEGF sebagai indikator angiogenesis. Penelitian ini menggunakan model luka insisi pada tikus jantan galur Wistar secara *in vivo*, sehingga tidak hanya menilai efek klinis atau fisik luka, tetapi juga memberikan gambaran biologis yang lebih mendalam terkait fase inflamasi dan proliferasi dalam penyembuhan luka. Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi keterbatasan studi sebelumnya dengan menjelaskan mekanisme kerja gel ekstrak biji kurma pada tingkat biomolekuler, khususnya dalam konteks penyembuhan luka insisi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kadar IL-6

Interleukin-6 (IL-6) adalah protein berukuran sekitar 26 kilodalton yang tergolong dalam kelompok sitokin proinflamasi. Sitokin ini bersifat pleiotropik, artinya memiliki kemampuan untuk memengaruhi berbagai jenis sel dan jaringan melalui beragam mekanisme. Salah satu fungsi penting IL-6 adalah mendorong pertumbuhan dan diferensiasi sel limfosit T dan B, yang berperan sentral dalam sistem imun tubuh untuk melawan infeksi. IL-6 menstimulasi pembentukan protein fase akut seperti *C-reactive protein* (CRP), fibrinogen, dan serum amyloid A, yang turut mengatur proses inflamasi sistemik. IL-6 juga berkontribusi dalam meningkatkan permeabilitas pembuluh darah serta mendukung pergerakan sel-sel imun menuju area yang mengalami infeksi atau kerusakan jaringan.^{17,18}

Interleukin-6 (IL-6) adalah salah satu sitokin proinflamasi utama yang berperan sebagai sinyal penting dalam kondisi stres imun, seperti infeksi atau cedera jaringan. Molekul ini diproduksi di area yang mengalami kerusakan atau infeksi sebagai bagian dari sistem peringatan untuk memicu respons imun secara sistemik. Sel-sel imun seperti monosit dan makrofag menggunakan reseptor pengenalan pola (*Pattern Recognition Receptors/PRR*) untuk mendeteksi ciri khas molekul patogen di lokasi infeksi. Fase awal inflamasi, IL-6 memainkan peran kunci dengan mendorong pelepasan berbagai sitokin proinflamasi oleh makrofag, keratinosit, sel endotel, dan sel stroma. IL-6 juga membantu menarik leukosit ke

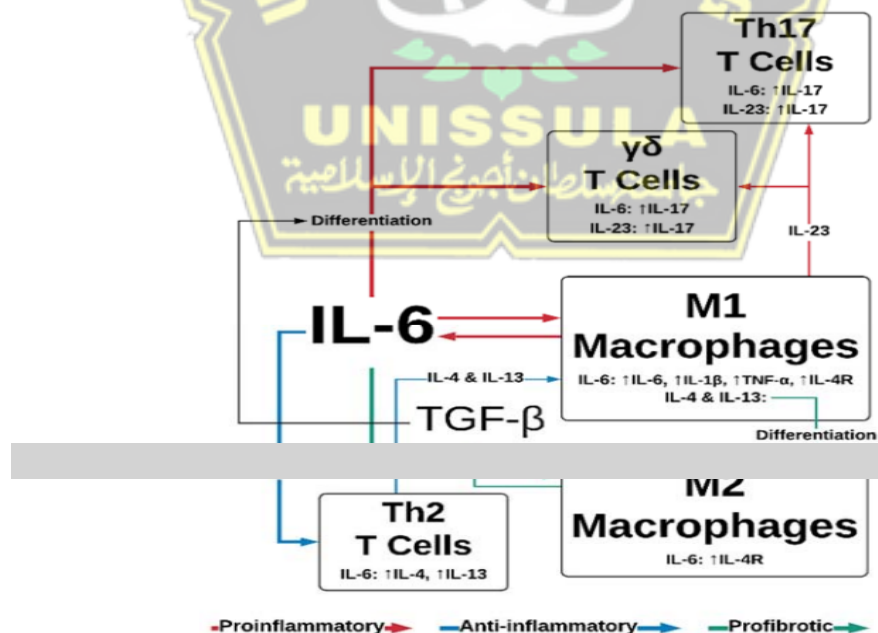
lokasi cedera melalui proses kemotaksis, mempercepat reaksi inflamasi lokal. Aktivasi *Toll-Like Receptors* (TLRs) di permukaan sel imun mengaktifkan jalur pensinyalan, termasuk jalur NF- κ B, memicu transkripsi gen-gen sitokin proinflamasi, memperluas respons inflamasi yang esensial untuk mendukung proses penyembuhan luka.¹⁸⁻²⁰

2.1.1 Mekanisme aktivasi IL-6

Interleukin 6 meningkat sebagai respons terhadap infeksi atau kerusakan jaringan, berperan dalam mendukung pembentukan sel darah (*hematopoiesis*), mengaktifkan respons imun, dan memicu respons fase akut, sehingga membantu tubuh melindungi diri dari ancaman. Ekspresi IL-6 dikendalikan melalui mekanisme transkripsi dan pasca-transkripsi. Namun, jika produksinya tidak teratur, hal ini dapat berkontribusi pada timbulnya penyakit autoimun dan inflamasi kronis. Jaringan yang mengalami lesi akan melepaskan IL-6, IL-6 masuk ke dalam sirkulasi darah dan menuju hati, merangsang produksi berbagai protein fase akut secara cepat.^{21,22}

IL-6 berfungsi sebagai penanda terjadi kerusakan jaringan akibat inflamasi non-infeksi, seperti pada kasus luka bakar atau trauma. Peningkatan kadar IL-6 dalam darah biasanya terjadi lebih awal dibandingkan perubahan suhu tubuh maupun peningkatan protein fase akut. Molekul-molekul DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) yang dilepaskan oleh sel-sel yang rusak atau mengalami kematian berperan dalam memicu inflamasi, baik secara langsung maupun melalui jalur tidak langsung.²³

Proses ekspresi IL-6 melibatkan serangkaian mekanisme molekuler yang dimulai dari aktivasi gen IL-6, yang terletak pada kromosom 7p15.3. Paparan terhadap patogen, kerusakan jaringan, stres lingkungan seperti sinar UVB, serta keberadaan mediator inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α akan mengaktifkan reseptor di permukaan sel, seperti *Toll-Like Receptors* (TLR) pada makrofag. Aktivasi ini memicu sinyal intraseluler yang melibatkan aktivasi jalur NF- κ B melalui *I κ B kinase* (IKK) serta jalur MAPK, termasuk p38 MAPK dan JNK. Kedua jalur tersebut berujung pada aktivasi faktor transkripsi seperti NF- κ B dan AP-1, yang kemudian masuk ke inti sel dan berikatan dengan wilayah promotor gen IL-6, sehingga memicu transkripsi mRNA IL-6. Setelah transkripsi, mRNA IL-6 diterjemahkan di ribosom menjadi bentuk awal protein IL-6. Protein ini selanjutnya diproses di retikulum endoplasma kasar dan aparat Golgi sebelum dilepaskan keluar sel melalui proses eksositosis.²⁴



2.1.2 Peran IL-6 Dalam Proses Penyembuhan Luka

Inflamasi merupakan bagian penting dari proses penyembuhan luka. Pada tahap ini, IL-6 (Interleukin-6) memiliki peran utama dalam membantu pemulihan kulit. Di area luka, makrofag tipe M1 menjadi sumber utama IL-6. Namun, bila inflamasi berlangsung terlalu lama, jumlah makrofag M1 bisa lebih banyak dibandingkan M2, dan hal ini justru menghambat penyembuhan. IL-6 sendiri berfungsi mengarahkan makrofag agar berubah menjadi tipe M2 dengan cara merangsang sel Th2 melepaskan IL-4, yang kemudian mengaktifkan reseptor IL-4 pada makrofag. Makrofag M2 inilah yang kemudian menghasilkan sitokin penting seperti TGF- β dan VEGF, yang berperan dalam merangsang pertumbuhan serta perbaikan jaringan yang rusak.²⁵

Keseimbangan respons inflamasi sangatlah penting. Sinyal inflamasi yang berkepanjangan, atau terganggunya jalur sinyal IL-6, dapat menghambat proses penyembuhan. Kondisi ini sering ditandai dengan peningkatan rasio makrofag M1 terhadap makrofag M2, memperpanjang inflamasi dan menghambat resolusi luka. Peran penting IL-6 adalah mengarahkan transisi makrofag menjadi fenotipe M2. IL-6 secara tidak langsung memfasilitasi pembentukan makrofag M2. Caranya, merangsang sel T helper 2 (Th2) melepaskan Interleukin-4 (IL-4). Setelah IL-4 dilepaskan, IL-6 membantu mengaktifkan reseptor IL-4 pada permukaan makrofag. Pengaktifan reseptor ini mengubah makrofag M1 menjadi makrofag M2.²⁶

Makrofag M2 berperan dalam resolusi inflamasi dan remodeling jaringan, menghasilkan sitokin serta faktor pertumbuhan penting seperti *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β). TGF- β penting untuk stimulasi fibroblas dan sintesis kolagen, komponen kunci pembentukan jaringan parut dan penutupan luka. VEGF merangsang angiogenesis, pembentukan pembuluh darah baru, krusial untuk suplai nutrisi dan oksigen ke area luka yang beregenerasi.²⁷

IL-6 memainkan peran ganda. Awalnya mendukung respons inflamasi, kemudian memfasilitasi transisi menuju fase resolusi dan regenerasi jaringan. Ini dilakukan dengan memodulasi diferensiasi makrofag dan merangsang produksi faktor pertumbuhan esensial. Keseimbangan sinyal IL-6 ini sangat diperlukan untuk penyembuhan luka yang efisien tanpa komplikasi. Kondisi kulit profibrotik menunjukkan interaksi umpan balik antara IL-6 dan TGF- β . Interaksi ini secara autokrin mendorong aktivitas fibroblas. IL-17A turut memperkuat proses ini dengan meningkatkan pembentukan kolagen dan mengarahkan fibroblas menjadi myofibroblast untuk membantu penutupan luka. IL-6 juga memperpanjang umur myofibroblast dan merangsang produksi VEGF oleh berbagai sel, termasuk endotel, keratinosit, fibroblas, dan makrofag, yang pada akhirnya berkontribusi pada penyakit fibrotik melalui peningkatan pembentukan pembuluh darah.²⁵

2.2 Kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

2.2.1 Definisi VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah faktor pertumbuhan vital yang memicu angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru selama penyembuhan luka. VEGF mengatur angiogenesis pada kondisi fisiologis normal dan patologis. Molekul ini menginduksi permeabilitas vaskular, memicu diferensiasi, proliferasi, migrasi, dan penyusunan sel endotel menjadi struktur tabung pembuluh darah, yang merupakan bagian integral dari tahap awal angiogenesis. Lebih dari sekadar angiogenesis, VEGF juga terlibat dalam pembentukan jaringan granulasi, jaringan ikat baru yang kaya akan pembuluh darah dan sel inflamasi, sebagai dasar pembentukan jaringan parut. Sel-sel seperti endotel, keratinosit, fibroblas, dan makrofag dapat memproduksi VEGF dalam proses penyembuhan luka.²⁸ Peningkatan ekspresi VEGF berkorelasi dengan peningkatan penyembuhan luka, terlihat dari percepatan penutupan luka dan peningkatan re-epitelisasi, yang merupakan molekul esensial yang menjamin regenerasi jaringan optimal pasca-luka.²⁹

VEGF berperan dalam banyak kondisi penyakit, misalnya pada pertumbuhan dan penyebaran tumor, degenerasi makula, retinopati diabetik, inflamasi, iskemia, hingga preeklamsia. Selain itu, VEGF juga berfungsi dalam proses pembentukan pembuluh limfatik yang disebut limfangiogenesis. Gen VEGF pada manusia terletak di kromosom 6p21.3 dan menghasilkan protein berbentuk glikoprotein heterodimer dengan ukuran

sekitar 40 kDa yang memiliki struktur khas berupa simpul sistin. VEGF termasuk dalam keluarga besar faktor pertumbuhan bersama dengan PDGF, NGF, dan TGF- β . Saat ini, keluarga VEGF terdiri dari tujuh anggota utama, dengan VEGF-A sebagai anggota paling dikenal dan paling efektif dalam merangsang angiogenesis.³⁰⁻³²

VEGF-A tersusun dari delapan ekson dan tujuh intron, dan dapat menghasilkan beberapa bentuk berbeda (isoform) melalui mekanisme penyambungan alternatif mRNA. VEGF-A berperan besar dalam pembentukan pembuluh darah baru, baik melalui vaskulogenesis maupun neoangiogenesis. Cara kerjanya antara lain dengan merangsang pembelahan sel, mencegah kematian sel, meningkatkan kebocoran kapiler, melebarkan pembuluh darah, serta menarik sel-sel imun ke area luka atau inflamasi. Isoform VEGF, seperti VEGF121 hingga VEGF206, memiliki tingkat ikatan yang berbeda terhadap reseptor VEGFR-1 dan VEGFR-2. Berbagai jenis sel, termasuk sel tumor, makrofag, trombosit, dan keratinosit, dapat melepaskan VEGF sebagai respons terhadap kondisi kekurangan oksigen.^{32,33}

VEGF-B pertama kali ditemukan pada tahun 1995. Gen ini sudah diekspresikan sejak awal perkembangan dan tetap ada pada berbagai organ dewasa, seperti pankreas, otot rangka, dan jantung. VEGF-B memiliki dua bentuk utama, yaitu VEGF-B167 dan VEGF-B186, yang dihasilkan melalui proses penyambungan gen alternatif dan hanya bisa berikatan dengan reseptor VEGFR-1. Walaupun VEGF-B tidak terlalu berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru, gen ini sangat penting untuk perkembangan sistem

kardiovaskular dan pembentukan otot jantung selama masa embrio.³³

VEGF-C berperan utama dalam pembentukan pembuluh limfa sejak masa embrio, dan pada orang dewasa dapat ditemukan di organ seperti jantung, ovarium, plasenta, usus, dan tiroid. Molekul ini lebih kuat berikatan dengan reseptor VEGFR-3 dibanding VEGFR-2. Mirip dengan VEGF-C, VEGF-D juga menempel pada VEGFR-3 dan NP-2, sehingga berfungsi dalam pembentukan pembuluh limfa (limfangiogenesis), tetapi tidak berperan dalam pembentukan pembuluh darah (angiogenesis). Sementara itu, VEGF-E yang berasal dari protein virus Orf berfungsi meningkatkan kebocoran pembuluh darah dan hanya berikatan dengan reseptor VEGFR-2, tanpa memiliki afinitas terhadap VEGFR-1 atau VEGFR-3.^{34,35}

Placental Growth Factor (PlGF) pertama kali ditemukan pada jaringan plasenta manusia dan berperan penting dalam perkembangan serta diferensiasi trofoblas. Selain di plasenta, PlGF juga terdapat pada epitel kelenjar dan mukosa rahim. PlGF bekerja dengan cara meningkatkan ikatan VEGF pada reseptor VEGFR-1. Mekanisme ini secara tidak langsung mengaktifkan VEGFR-2 yang berikatan dengan VEGF-A, sehingga memperkuat permeabilitas kapiler serta merangsang migrasi dan proliferasi sel.³⁴⁻³⁶

EG-VEGF atau *prokinectin* (PK1), berperan dalam angiogenesis normal dan patologis, terutama ditemukan di plasenta dan kelenjar endokrin penghasil hormon steroid. Reseptor VEGF adalah protein tirosin kinase yang memiliki domain ekstraseluler untuk mengikat VEGF dan domain

intraseluler yang mengaktifkan sinyal melalui fosforilasi tirosin. Tiga jenis reseptor utama VEGF adalah VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3. Selain itu, VEGF juga berinteraksi dengan protein lain seperti neuropilin, integrin, dan proteoglikan. Ko-reseptor neuropilin-1 dan -2 mengikat sub tipe VEGF tertentu dan mengatur angiogenesis dengan mengaktifkan VEGFR-2 dan VEGFR-3. VEGFR-1 (FLT-1) adalah reseptor utama dalam angiogenesis patologis seperti tumor dan inflamasi, memiliki afinitas tinggi terhadap VEGF-A, VEGF-B, dan VEGF-F, serta berperan penting dalam diferensiasi dan migrasi berbagai sel imun dan endotel.³⁷

2.2.1 Jalur Aktivasi VEGF

Luka memicu kerusakan pembuluh darah, menyebabkan pendarahan dan cedera jaringan. Hemostasis terjadi melalui peran platelet dan fibrin dalam pembentukan bekuan darah. Area luka mengalami hipoksia relatif akibat gangguan pasokan darah; hipoksia ini menjadi stimulus utama pelepasan VEGF. Sel-sel dalam fase inflamasi awal seperti makrofag, keratinosit, dan fibroblas juga mulai memproduksi VEGF sebagai respons terhadap cedera.³⁸

Makrofag yang direkrut ke lokasi luka untuk membersihkan puing dan mikroba merupakan produsen VEGF yang signifikan. Mereka merespons VEGF melalui reseptor VEGFR-1, penting untuk migrasi makrofag ke area luka. Platelet yang teraktivasi selama hemostasis mensintesis serta melepaskan VEGF, meningkatkan konsentrasi lokal protein ini. Keratinosit dan fibroblas turut berkontribusi pada produksi VEGF di lokasi luka.

Lingkungan proteolitik, dengan enzim seperti Matrix Metalloproteinases (MMPs) yang dihasilkan, dapat mendegradasi matriks ekstraseluler, turut melepaskan bentuk aktif VEGF yang terikat.²⁹

VEGF berfungsi dengan berikatan pada reseptor spesifik di permukaan sel endotel, yaitu VEGF Receptor-1 (VEGFR-1) dan VEGF Receptor-2 (VEGFR-2). VEGFR-2 umumnya dianggap sebagai reseptor utama yang memediasi respons angiogenik VEGF. Ikatan VEGF ke reseptornya memicu aktivasi jalur sinyal intraseluler, seperti jalur tirosin kinase. Aktivasi jalur ini menyebabkan serangkaian peristiwa yang mengarah pada respons angiogenik.²⁸

VEGF berperan penting dalam angiogenesis dengan meningkatkan permeabilitas mikrovaskuler, memungkinkan cairan, protein, dan sel keluar dari pembuluh darah menuju lokasi luka, membantu pembentukan matriks provisional untuk pertumbuhan jaringan baru. VEGF menginduksi produksi MMPs, mendegradasi membran basal pembuluh darah yang sudah ada, memungkinkan sel endotel bermigrasi. VEGF bertindak sebagai agen kemotaksis, menarik sel-sel endotel ke arah luka. Sel endotel yang bermigrasi dan berproliferasi membentuk struktur mirip tabung yang akan menjadi pembuluh darah baru. Tabung-tabung kapiler ini kemudian akan menyatu (anastomosis) membentuk jaringan vaskular fungsional, diikuti oleh maturasi pembuluh darah baru. VEGF bekerja sama dengan *Growth Factor* dalam mendorong proses angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi.²⁸

Regulasi VEGF dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti keratinosit,

KGF, EGF, TGF- β , TGF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-6, PGE2, dan IGF-1 yang merangsang produksi mRNA VEGF. TNF- α , sebagai mediator proinflamasi, juga meningkatkan ekspresi VEGF. Ekspresi gen VEGF bervariasi sesuai dengan tahap diferensiasi sel; misalnya, mRNA VEGF meningkat saat diferensiasi miogenik, tetapi menurun saat sel *pheochromocytoma* berkembang menjadi sel mirip neuron non-ganas.³⁹

2.3 Biji Kurma Tunisia

2.3.1 Taksonomi Kurma Tunisia

Secara taksonomi, tanaman kurma diklasifikasikan sebagai berikut:



Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i>
Classis	: <i>Liliopsida</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Familia	: <i>Arecaceae</i>
Genus	: <i>Phoenix</i>
Spesies	: <i>Phoenix dactylifera</i> L.

Nama lokal di Tunisia : Deglet Nour, Allig, Kentichi, Kenta, dll.⁴⁰

Kurma Tunisia memiliki kromosom diploid ($2n = 36$) dan menunjukkan keragaman genetik yang tinggi, yang dapat diidentifikasi menggunakan penanda molekuler seperti SSR (*Simple Sequence Repeats*). Penelitian menggunakan SSR pada populasi kurma Tunisia menunjukkan adanya pengelompokan genotipe berdasarkan kesamaan genetik, yang penting dalam upaya konservasi plasma nutfah dan program pemuliaan tanaman.⁴¹

Pemanfaatan data genomik dan molekuler semakin memperkuat pemahaman terhadap klasifikasi dan domestikasi spesies kurma, termasuk kultivar dari Tunisia.⁴²

2.3.2 Morfologi Kurma Tunisia

Kurma Tunisia (*Phoenix dactylifera L.*) merupakan salah satu varietas unggulan, khususnya kultivar ‘*Deglet Nour*’, yang dikenal karena kualitas buahnya yang tinggi dan permukaan buah yang semi-transparan. Tanaman ini termasuk dalam keluarga *Arecaceae* dan merupakan tanaman monokotil dengan tinggi mencapai 25–30 meter.⁴³

Daunnya bersifat majemuk menyirip (*pinnate*), dengan panjang daun dapat mencapai 3–5 m dan terdiri atas 100–125 anak daun pada tanaman dewasa.⁴³ Kurma merupakan tanaman *dioecious*, artinya tanaman jantan dan betina terpisah. Bunga jantan berwarna putih lilin dan bunga betina berwarna kehijauan hingga kuning pucat, keduanya tersusun dalam tandan besar yang keluar dari ketiak daun.⁴³

Buah kurma berkembang dari salah satu dari tiga karpel bunga betina setelah terjadi penyerbukan dan pembuahan. Proses perkembangan buah melalui beberapa tahap fisiologis, termasuk tahap kimri (muda), khalal (setengah matang), rutab (matang lunak), dan tamr (matang kering).⁴²

Studi morfologi pada genotipe jantan kurma Tunisia menunjukkan adanya variasi signifikan dalam sifat vegetatif dan reproduktif seperti panjang

tandan bunga, jumlah spikelet, dan waktu berbunga, yang penting untuk seleksi genotipe unggul.⁴³

2.3.3 Kandungan Senyawa Aktif dan Manfaat Biji Kurma (*Phoenix dactylifera* L.)

Kurma Tunisia (*Phoenix dactylifera* L.) merupakan salah satu jenis kurma yang banyak dibudidayakan di wilayah Afrika Utara, khususnya Tunisia. Varietas yang terkenal antara lain Deglet Nour, Kentichi, dan Ftimi. Buah ini tidak hanya memiliki rasa manis dan tekstur lembut, tetapi juga mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memberikan manfaat kesehatan, baik sebagai pangan fungsional maupun bahan dasar dalam pengembangan produk farmasi.

Kurma Tunisia juga mengandung lebih dari 60 jenis senyawa volatil yang telah teridentifikasi, seperti alkohol, aldehida, asam organik, ester, dan hidrokarbon tak jenuh. Senyawa-senyawa ini memberikan aroma khas yang menarik pada buah kurma dan juga diketahui memiliki aktivitas biologis seperti antimikroba dan antioksidan. Senyawa aromatik seperti 2-furaldehida dan asam asetat tidak hanya berfungsi sebagai komponen sensorik, tetapi juga memiliki efek fisiologis terhadap sistem tubuh manusia.⁴⁴

Biji kurma merupakan bagian penting dari buah yang selama ini sering dianggap limbah, namun ternyata kaya akan komponen bioaktif yang bermanfaat:

- a) Polifenol dan flavonoid: fotoaktif kuat seperti *catechin*, *epicatechin*, *p-hydroxybenzoic acid*, *protocatechuic acid*, *rutin*, *quercetin*, *luteolin*, *kaempferol* dilaporkan dominan pada ekstrak biji kurma. Senyawa ini menunjukkan aktivitas antioksidan tinggi yang berperan dalam menangkal radikal bebas dan mencegah stres oksidatif.
- b) Serat Pangan: biji kurma mengandung serat makanan yang tinggi, bahkan lebih tinggi daripada bagian daging buahnya, yang bermanfaat bagi kesehatan usus dan pencernaan.
- c) Asam Lemak Esensial & Mineral: minyak dari biji kurma mengandung komponen seperti tokoferol/tokotrienol (vitamin E) dan asam lemak yang bermanfaat untuk kesehatan metabolik serta perlindungan sel.
- d) Metabolit Sekunder Lainnya: seperti alkaloid, tanin, terpenoid, saponin, dan fenolik umum ditemukan dalam biji kurma, yang berkontribusi pada aktivitas biologisnya.^{45,46}

Ekstrak metanol biji kurma Tunisia memiliki efek antibakteri terhadap berbagai bakteri patogen seperti *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Efek ini diduga berasal dari kombinasi senyawa fenolik dan flavonoid yang bekerja secara sinergis.⁴⁷



Ekstrak biji kurma menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase dan lipase, yang menjadikannya potensial sebagai agen antidiabetik dan antiobesitas. Enzim α -glukosidase berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, sehingga penghambatannya dapat menurunkan lonjakan glukosa darah pasca makan.⁴⁷

2.3.3.1 Aktivitas Antioksidan dan Perlindungan Sel

Biji kurma Tunisia juga memiliki nilai bioaktif tinggi. Biji kurma mengandung senyawa seperti antosianin, flavonoid, dan polifenol yang memberikan efek antioksidan dan antibakteri yang cukup kuat. Biji kurma juga mengandung asam lemak esensial dan senyawa lipid lainnya yang berkontribusi terhadap perlindungan sel serta dapat dimanfaatkan dalam pembuatan suplemen nutrisi alami.⁴⁸

Biji kurma diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang sangat signifikan, terutama berkaitan dengan kemampuannya dalam melindungi sel dari kerusakan akibat stres oksidatif. Berbagai penelitian eksperimental

menunjukkan bahwa ekstrak biji kurma mampu meningkatkan sistem pertahanan antioksidan endogen dalam tubuh.

Uji *in vivo* pada model hewan memperlihatkan bahwa pemberian ekstrak atau bubuk biji kurma dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan utama, seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathion peroksidase (GPx). Peningkatan aktivitas enzim-enzim tersebut berperan penting dalam menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) serta menurunkan tingkat peroksidasi lipid pada jaringan vital, termasuk hati, ginjal, dan pankreas. Biji kurma berkontribusi dalam mengurangi kerusakan sel dan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif.⁴⁹

Kandungan senyawa polifenol dalam biji kurma menunjukkan kemampuan yang kuat dalam mengikat radikal bebas, sebagaimana dibuktikan melalui uji *in vitro* menggunakan metode DPPH dan ABTS. Hasil pengujian tersebut mengindikasikan kapasitas antioksidan yang tinggi, yang mendukung peran biji kurma sebagai agen pelindung sel terhadap kerusakan oksidatif. Kombinasi antara peningkatan sistem antioksidan endogen dan aktivitas penangkap radikal bebas menjadikan biji kurma berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai sumber antioksidan alami dalam bidang pangan fungsional dan nutraseutikal.⁵⁰

2.3.3.2 Aktivitas Antidiabetik dan Antihiperlipidemik

Biji kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki potensi sebagai agen antidiabetik dan antihiperlipidemik. Ekstrak biji kurma diketahui mampu menghambat enzim α -glukosidase dan α -amilase yang berperan dalam

pemecahan karbohidrat, sehingga dapat menurunkan peningkatan kadar glukosa darah pasca makan. Selain itu, suplementasi biji kurma dilaporkan mampu mengurangi stres oksidatif dan memperbaiki parameter metabolik pada penderita diabetes tipe 2, termasuk perbaikan profil lipid, yang berkontribusi terhadap penurunan risiko kardiometabolik.⁴⁶

2.3.3.3 Antimikroba dan Antiinflamasi

Biji kurma (*Phoenix dactylifera L.*) mengandung senyawa fenolik dan flavonoid yang berperan dalam aktivitas antimikroba dan antiinflamasi. Ekstrak kurma, termasuk yang berasal dari bijinya, dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan berbagai bakteri dan mikroorganisme patogen. Aktivitas antimikroba ini diduga merupakan hasil kerja sinergis senyawa fenolik dan flavonoid yang dapat mengganggu integritas membran sel mikroba dan menghambat fungsi enzim esensialnya.

Biji kurma juga menunjukkan potensi antiinflamasi. Studi eksperimental melaporkan bahwa senyawa polifenol dalam biji kurma mampu menekan produksi mediator inflamasi, sehingga berkontribusi dalam pengurangan respons inflamasi. Temuan ini menunjukkan bahwa biji kurma berpotensi dikembangkan sebagai sumber alami agen antimikroba dan antiinflamasi.⁴⁶

2.3.3.4 Potensi Penggunaan Fungsional dan Industri

Biji kurma (*Phoenix dactylifera L.*) tidak hanya berpotensi sebagai sumber nutrisi tradisional, tetapi juga memiliki nilai tinggi sebagai bahan fungsional yang dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang industri. Tepung

(*flour*) biji kurma diketahui mengandung serat pangan yang tinggi serta mineral penting seperti kalsium (Ca), besi (Fe), seng (Zn), dan magnesium (Mg), disertai dengan asam lemak esensial. Komposisi tersebut menjadikan biji kurma berpotensi digunakan sebagai bahan baku pangan fungsional yang mendukung kesehatan pencernaan dan metabolisme. Berbagai penelitian melaporkan bahwa komponen bioaktif dalam biji kurma dapat diekstraksi dan dikembangkan menjadi produk bernilai tambah, seperti pangan sehat, suplemen nutrisi, serta bahan tambahan dalam industri farmasi dan kosmetik. Potensi ini menunjukkan bahwa biji kurma merupakan sumber daya hayati yang menjanjikan untuk dikembangkan secara berkelanjutan, sekaligus mendukung pemanfaatan limbah agroindustri menjadi produk fungsional bernilai ekonomi tinggi.⁵¹

2.4 Luka Insisi

2.4.1 Pengertian

Luka insisi adalah luka akibat sayatan benda tajam yang menembus hingga lapisan dermis, menyebabkan kerusakan jaringan yang signifikan. Luka ini khas berbentuk garis teratur dengan sudut tajam, tanpa jembatan jaringan atau memar di sekitarnya. Kedalaman luka insisi biasanya lebih dangkal dibandingkan panjangnya, dengan jenis yang paling umum adalah sayatan garis tengah dan melintang.⁵²

Proses penyembuhan luka adalah mekanisme fisiologis yang rumit dan berlangsung secara dinamis, dengan tujuan utama memulihkan kembali struktur serta fungsi jaringan yang mengalami kerusakan. Proses ini

melibatkan empat fase berurutan dan saling bergantung: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling, yang bekerja sama untuk mencapai penyembuhan efektif.⁵³

2.4.2 Fase Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan kulit berlangsung melalui tiga tahap utama, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi sel disertai pembentukan matriks ekstraseluler, serta fase remodeling atau perombakan jaringan pada tahap akhir.⁵⁴

Fase inflamasi adalah tahap awal penyembuhan luka, dimulai segera setelah cedera dan umumnya berlangsung 24-48 jam, meski bisa lebih lama tergantung kondisi luka. Tahap ini krusial untuk membersihkan luka dari patogen, sel mati, dan puing-puing, yang semuanya penting agar proses penyembuhan tidak terhambat.⁵⁵ Jaringan fibrin berfungsi mengembalikan peran kulit sebagai pelindung dengan menjaga integritasnya, membangun kembali kondisi homeostasis, serta membentuk penghalang terhadap patogen invasif. Selain itu, jaringan ini juga menyediakan matriks sementara yang dibutuhkan untuk proses migrasi sel.⁵⁶

Fase inflamasi biasanya berlangsung hingga lima hari dan berperan penting dalam menghentikan perdarahan (hemostasis) serta mencegah terjadinya kolonisasi maupun infeksi bakteri. Pada tahap ini, proses koagulasi dipicu oleh pelepasan faktor kemotaktik dari jaringan sekitar dan plasma darah, seperti kallikrein dan peptida fibrin. Sel mast kemudian melepaskan berbagai mediator, termasuk $\text{TNF-}\alpha$, protease, histamin, sitokin, dan leukotrien, yang berfungsi menarik sel-sel inflamasi menuju area luka.

Monosit dan neutrofil menjadi sel imun pertama yang bermigrasi ke jaringan yang mengalami kerusakan.^{57,58}

Monosit yang bermigrasi ke area luka akan berubah menjadi makrofag dalam waktu 48–72 jam, dan pada hari ketiga pascakerusakan kulit, sel ini menjadi komponen dominan. Makrofag berperan penting dalam membersihkan bakteri serta sisa jaringan melalui proses fagositosis. Selain itu, makrofag juga menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan yang merangsang fibroblas membentuk matriks ekstraseluler serta mendorong pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) melalui jaringan mesenkim, sehingga mempercepat proses penyembuhan luka. Neutrofil dan makrofag menghasilkan ROS (Reactive Oxygen Species) selama fagositosis dan pelepasan sitokin inflamasi. ROS bermanfaat dalam mencegah infeksi bakteri, namun bila jumlahnya berlebihan dapat memicu apoptosis sel tubuh sehingga menghambat regenerasi jaringan. ROS juga berperan dalam memfasilitasi produksi kembali mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien, serta menjaga aktivasi asam arakidonat. Jika inflamasi berlangsung kronis, hal ini dapat menimbulkan kerusakan jaringan akibat peningkatan proliferasi sel dan produksi mediator inflamasi yang berlebihan.⁵⁹

Sel mast dan limfosit muncul pada hari ke-5 sampai hari ke-7 setelah trauma. Kedua sel tersebut berperan mempercepat penyembuhan jaringan yang rusak serta mengatur agar inflamasi tidak berlangsung terlalu lama. Jaringan granulasi berwarna kemerahan dengan tekstur lembut dan berbutir

halus menjadi tanda bahwa fase inflamasi telah berakhir. Struktur ini kaya akan fibroblas dan pembuluh kapiler baru, sehingga membentuk lingkungan metabolik yang mendukung proses penyembuhan luka.⁶⁰

Fase proliferasi berlangsung dari hari ke-4 hingga hari ke-21. Ciri utama fase ini adalah terjadinya re-epitelisasi, yaitu aktivitas sel epitel untuk menutup luka. Proses ini dimulai dengan migrasi keratinosit dari tepi luka dan biasanya menyelesaikan penutupan luka dalam waktu lima hingga tujuh hari. Setelah itu, epidermis dan dermis kembali dipisahkan oleh membran basal. Pembentukan membran basal didukung oleh angiogenesis serta fibrogenesis, yang memperkuat struktur dermis di bawahnya. Pada tahap awal, matriks fibrin masih didominasi oleh trombosit dan makrofag, namun secara perlahan jaringan tersebut digantikan oleh jaringan granulasi. Jaringan granulasi ini tersusun atas fibroblas yang berperan membentuk matriks ekstraseluler sebagai bagian dari proses penyembuhan.⁶¹

Fibroblas memegang peranan utama pada fase proliferasi. Sel ini berfungsi menghasilkan protein matriks ekstraseluler, seperti kolagen dan fibrin. Matriks tersebut kemudian mengisi rongga pada area luka sekaligus menjadi jalur bagi migrasi keratinosit. Proses proliferasi fibroblas serta pembentukan matriks ekstraseluler didorong oleh adanya faktor pertumbuhan, terutama TGF- β dan PDGF.⁶² Fibroblas berperan memecah fibrin dengan bantuan enzim matriks metalloproteinase, lalu menggantinya dengan kolagen tipe III dan glikosaminoglikan. Pada fase pematangan, kolagen tipe III tersebut secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I.⁶³

Faktor proangiogenik mendorong angiogenesis sel endotel, diproduksi oleh makrofag dan mencakup VEGF, FGF-2, angiopentin-1, dan trombospondin.⁶⁴ Aktivitas sel pada fase proliferasi akan berhenti setelah epitelisasi selesai dan kolagen mulai mengalami remodeling. Neovaskularisasi juga berakhir melalui proses apoptosis ketika matriks kolagen telah mengisi rongga luka, yang kemudian diikuti dengan berkurangnya jumlah fibroblas. Gangguan dalam pengaturan re-epitelisasi dapat menimbulkan masalah fibrotik, seperti terbentuknya keropeng dan jaringan parut hipertrofik.²⁸

Fase remodeling berlangsung mulai hari ke-18 hingga ke-21 dan dapat berlanjut hingga 1–2 tahun. Tahap ini diawali ketika jaringan granulasi bersama matriks ekstraseluler telah menutup rongga luka, disertai penggantian kolagen tipe III oleh kolagen tipe I. Pada fase ini, sel-sel serta matriks ekstraseluler mengalami pematangan.⁶⁵ Fase maturasi ditandai dengan proses remodeling kolagen serta terjadinya kontraksi luka. Kontraksi ini dipercepat oleh aktivitas myofibroblast, yaitu fibroblas yang memiliki mikrofilamen aktin di dalam sel sehingga mampu berkontraksi dan memberi kekuatan pada jaringan sekitarnya. Pada tahap ini, kolagen tipe I secara bertahap menggantikan kolagen tipe III melalui aktivitas matriks metalloproteinase (MMP) yang dipicu oleh makrofag jaringan, sel endotel, dan fibroblas.⁶⁶

Fase maturasi ditandai dengan berlangsungnya sintesis dan degradasi kolagen secara bersamaan, meskipun intensitasnya berbeda pada setiap tahap. Kolagen berlebih akan diuraikan oleh enzim kolagenase dan diserap kembali

ke jaringan sekitar. Pada akhir fase ini terbentuk jaringan parut yang tampak pucat, bertekstur lunak, tipis, serta mudah digerakkan dari jaringan di bawahnya.²⁷ Kolagen yang baru terbentuk awalnya tersusun secara acak, kemudian mengalami pembentukan ikatan silang antarserat melalui konversi lisin menjadi hidroksilisine dengan bantuan enzim lisil hidrolase. Ikatan silang tersebut memberikan kekuatan tarik pada jaringan, sehingga luka tidak mudah robek meskipun mengalami trauma ringan. Pada sebagian besar individu, kekuatan tarik meningkat pesat dalam enam minggu pertama, lalu terus bertambah secara perlahan selama satu hingga dua tahun berikutnya. Secara umum, kekuatan tarik kulit dan fascia hanya mampu mencapai sekitar 80% dari kondisi normal dan jarang kembali sepenuhnya ke 100%.⁶⁷

2.4.3 Mekanisme Penyembuhan Luka Insisi

Penyembuhan luka adalah proses dinamis yang kompleks, melibatkan serangkaian kejadian yang teratur dan tumpang tindih, seperti hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Gangguan pada salah satu atau beberapa proses seluler ini dapat menyebabkan penyembuhan luka yang tidak optimal.⁶⁸ Penyembuhan luka dimulai dengan respons instan yang melibatkan platelet, sel pembeku darah. Saat luka terjadi, platelet berkumpul dan melepaskan berbagai zat seperti ADP, PDGF, TGF- β , dan CXCL4. Zat-zat ini berfungsi mengaktifkan sel-sel di sekitar luka, yaitu fibroblas dan keratinosit, sekaligus memanggil sel-sel kekebalan untuk memulai inflamasi. Keratinosit, sebagai sel utama di lapisan kulit terluar, berperan dengan melepaskan sitokin proinflamasi dan peptida serta protein antimikroba

(AMP). Respons kekebalan ini bertujuan membersihkan area luka dari kuman dengan menarik neutrofil dan makrofag.⁵⁶

Neutrofil dan makrofag adalah sel-sel profesional dalam membunuh mikroba, menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), oksida nitrat (NO), dan AMP. Pada saat yang sama, sel endotel venula dermal, yang melapisi pembuluh darah kecil di kulit, mengekspresikan protein E-selektin dan P-selektin. Protein ini berfungsi sebagai penarik dan pemandu bagi leukosit (sel kekebalan) untuk bergerak keluar dari pembuluh darah menuju luka. Sel T, baik yang sudah ada di kulit maupun yang baru datang ke lokasi luka, juga turut berpartisipasi dalam inflamasi. Mereka menghasilkan interleukin (IL)-17, IL-22, dan TNF- α yang memperkuat pertahanan tubuh. Menariknya, sel T residen kulit juga dapat memproduksi faktor pertumbuhan yang mendorong proliferasi keratinosit. Pergeseran dari fase inflamasi ke proses perbaikan ini diatur secara cermat oleh perubahan lingkungan mikro luka, terutama jenis sitokin yang ada. Makrofag M1, yang aktif di fase inflamasi, mengalami perubahan bentuk menjadi makrofag M2 yang bersifat anti-inflamasi dan lebih fokus pada perbaikan. Peralihan ini diatur ketat oleh sitokin dan molekul lain. Selanjutnya, makrofag M2 mengaktifkan fibroblas untuk menghasilkan faktor pertumbuhan yang merangsang pertumbuhan dan pergerakan keratinosit, menandai transisi menuju penyembuhan yang lebih lanjut.⁵⁶

Kulit mampu memperbaiki kerusakan jaringan melalui penyembuhan luka, sebuah proses yang melibatkan regenerasi dan pembentukan bekas luka. Proses ini memiliki empat fase: koagulasi, inflamasi, proliferasi, dan

remodeling, dengan partisipasi berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan seperti IL-1 β , TNF- α , TGF- β , EGF, PDGF, dan bFGF. Sel-sel imun dan non-imun, termasuk makrofag, neutrofil, fibroblas, sel endotel vaskular, dan keratinosit, semuanya terlibat. TNF- α adalah sitokin yang dilepaskan dengan cepat oleh sel endotel, keratinosit, dan fibroblas di area luka, memulai fase inflamasi dengan menarik leukosit. Selama fase inflamasi, neutrofil dan makrofag menjadi sumber utama TNF- α , menciptakan respons inflamasi yang meluas. TNF- α juga mengatur aktivitas fibroblas, sel endotel, dan keratinosit, serta sintesis protein matriks ekstraseluler dan matriks metalloproteinase, yang esensial untuk penyembuhan jaringan.⁶⁹

2.5 Pengaruh Gel Ekstrak Biji Kurma Tunisia terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada Luka Insisi

Luka insisi merupakan salah satu jenis luka yang umum terjadi dalam prosedur bedah, ditandai dengan pemotongan jaringan secara sengaja dan terkontrol. Proses penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pada fase inflamasi, terjadi aktivasi berbagai sel imun seperti makrofag dan neutrofil yang melepaskan sitokin proinflamasi, salah satunya Interleukin-6 (IL-6). IL-6 dihasilkan melalui aktivasi jalur transduksi sinyal *Toll-like receptor* (TLR) yang memicu aktivasi NF- κ B, sehingga terjadi transkripsi gen IL-6. Kadar IL-6 yang meningkat secara temporer berfungsi untuk merekrut sel-sel imun ke area luka, namun jika ekspresinya berlanjut dalam jangka waktu lama,

dapat menyebabkan perpanjangan fase inflamasi dan menghambat fase proliferasi.⁷⁰

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan faktor pertumbuhan utama dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang krusial pada fase proliferasi penyembuhan luka. VEGF diekspresikan oleh berbagai sel, termasuk fibroblas dan keratinosit, sebagai respons terhadap hipoksia melalui aktivasi jalur HIF-1 α (*Hypoxia-inducible factor-1 alpha*). Jalur ini kemudian memicu aktivasi PI3K/Akt dan MAPK/ERK, yang meningkatkan ekspresi VEGF dan mendukung pertumbuhan endotel pembuluh darah, peningkatan permeabilitas vaskular, serta migrasi sel endotel ke area luka.²⁹

Ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera* L.), khususnya varietas asal Tunisia, mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, fenol, dan saponin yang memiliki efek antiinflamasi serta antioksidan. Flavonoid berperan dengan cara menghambat aktivasi jalur NF- κ B, sehingga menekan transkripsi IL-6 dan sitokin proinflamasi lainnya. Selain itu, senyawa ini mampu mengaktifkan jalur PI3K/Akt dan meningkatkan stabilitas HIF-1 α , yang pada akhirnya merangsang peningkatan ekspresi VEGF serta mempercepat proses angiogenesis.⁷¹

Ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera* L.) mengandung senyawa bioaktif seperti fenolik, flavonoid, dan tanin yang berpotensi mendukung proses penyembuhan luka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ini mampu menurunkan ekspresi interleukin-6 (IL-6), salah satu

sitokin proinflamasi utama yang berperan pada fase awal inflamasi. Penurunan kadar IL-6 tersebut membantu mengurangi respon inflamasi, sehingga mempercepat penyembuhan luka insisi.⁷² Ekstrak biji kurma juga berperan dalam meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang sangat penting dalam proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru. Peningkatan VEGF memperbaiki aliran darah dan oksigenasi pada area luka, sehingga mempercepat regenerasi jaringan.⁷³ Temuan ini mengindikasikan bahwa gel ekstrak biji kurma asal Tunisia berpotensi digunakan sebagai terapi topikal untuk mempercepat penyembuhan luka insisi dengan cara memodulasi jalur inflamasi dan angiogenesis.⁷³



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

Penyembuhan luka insisi berlangsung melalui serangkaian fase yang saling terkoordinasi. Fase awal yang terjadi dalam 0 hingga 3 hari setelah cedera adalah fase inflamasi. Pada tahap ini, neutrofil dan makrofag akan aktif serta bergerak menuju area luka.³⁸ Makrofag berperan penting dengan melepaskan berbagai sitokin pro-inflamasi, salah satunya Interleukin-6 (IL-6), yang berfungsi mengatur respons imun serta memfasilitasi transisi ke fase proliferaif.⁷⁴ Fase proliferasi terjadi pada hari ke-3 hingga hari ke-14 setelah cedera, dengan ciri utama berupa terbentuknya pembuluh darah baru (angiogenesis). Proses ini sangat dipengaruhi oleh VEGF, yang berperan merangsang proliferasi serta migrasi sel endotel, sehingga mempercepat pembentukan kapiler baru dalam jaringan luka. Fase akhir adalah fase remodeling, yang berlangsung dari minggu kedua hingga beberapa bulan setelah cedera. Pada fase ini, terjadi reorganisasi dan penguatan jaringan kolagen, sehingga struktur jaringan menjadi lebih kuat dan mendekati keadaan normal.^{70,75}

Terjadinya luka akan memicu makrofag melepaskan sitokin inflamasi yang memperkuat respons inflamasi dengan merekrut serta mengaktifkan lebih banyak leukosit. Selain itu, makrofag berperan membersihkan area luka dari mikroba maupun sel apoptosis, sehingga mendukung resolusi inflamasi dan

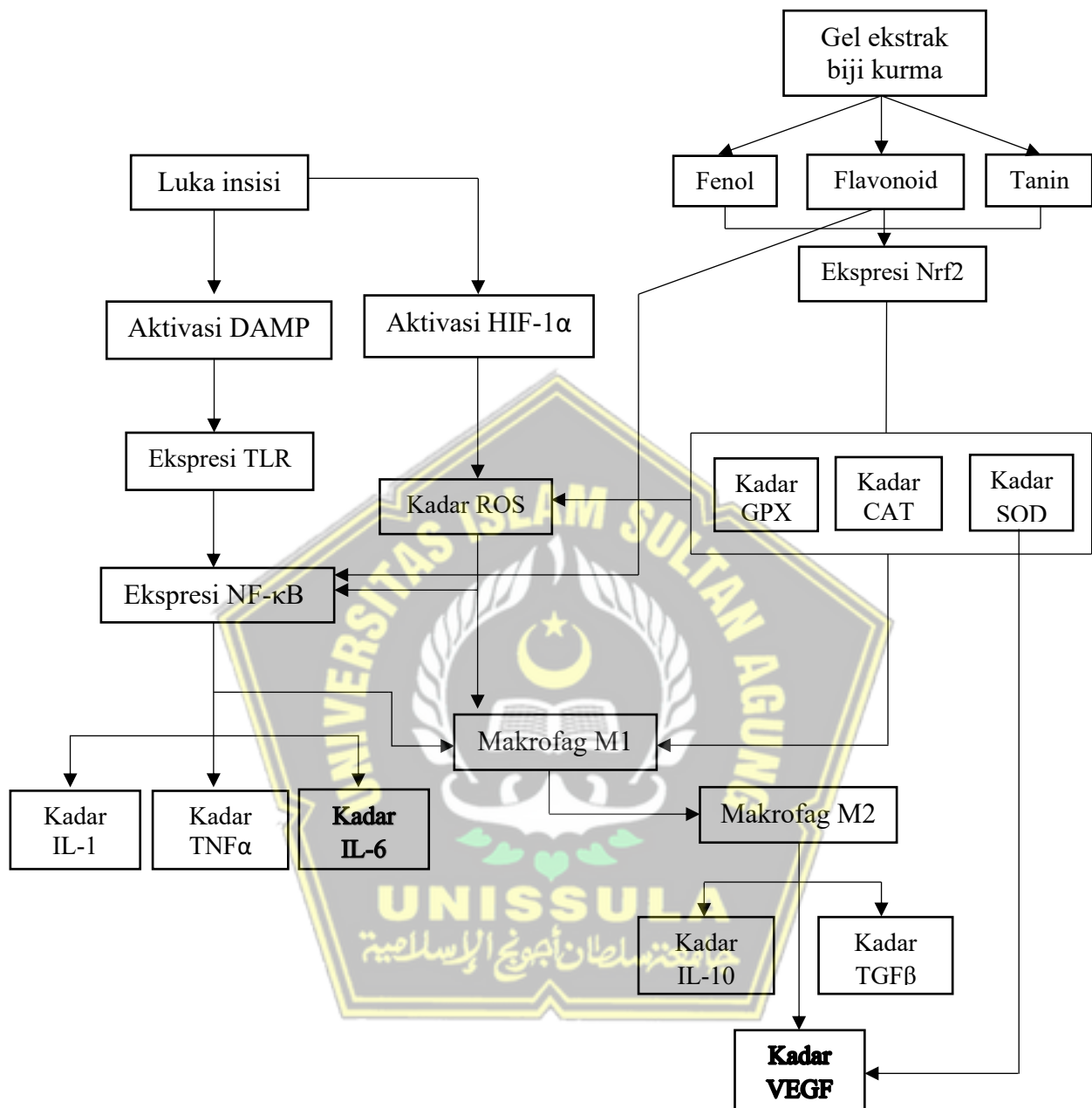
memulai fase proliferasi. Perubahan pada lingkungan mikro luka kemudian mendorong makrofag bertransisi ke fenotipe antiinflamasi, regulatif, dan reparatif. Peralihan ini menstimulasi keratinosit, fibroblas, serta sel endotel untuk mempercepat regenerasi jaringan.⁷⁶

Proses penyembuhan luka melibatkan aktivasi sistem imun bawaan yang berfungsi membasmi mikroba patogen melalui pengaktifan AMP dan TLR. Peralihan fenotipe sel diatur oleh jalur intraseluler, termasuk p38 dan miR-21. Di dalam makrofag, miR-21 berperan penting dalam transisi dari kondisi proinflamasi menjadi antiinflamasi. Jalur stres p38/Jun yang dipicu oleh PAMPs dan DAMPs akan mendorong pelepasan sitokin inflamasi sekaligus menginduksi ekspresi miR-21. Salah satu target utama dari miR-21 adalah PTEN. Penurunan ekspresi PTEN memperkuat aktivasi jalur AKT, yang kemudian menekan respon inflamasi dan meningkatkan kondisi antiinflamasi.²⁹

Transisi makrofag dari fenotipe M1 menuju M2 terjadi melalui jalur yang dipengaruhi oleh IL-4, IL-13, stimulasi TLR, serta ekspresi miRNA-21 yang menargetkan Phosphatase with a Tensin Motif (PTEN). Penurunan ekspresi PTEN memperkuat aktivasi protein kinase B (AKT), yang berfungsi menekan respon inflamasi sekaligus meningkatkan kondisi antiinflamasi. Setelah fase inflamasi selesai, fase reparatif dimulai, ditandai dengan proliferasi keratinosit dan fibroblas. Peralihan makrofag dari M1 ke M2 berperan penting dalam menunjang proses penyembuhan ini. Peningkatan miR-21 juga mendorong migrasi fibroblas dan keratinosit, yang berkontribusi pada pembentukan jaringan granulasi awal dan mempercepat penutupan luka. Selain itu, miR-21 berperan

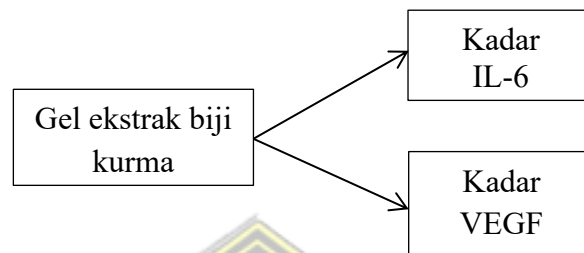
dalam menghentikan fase inflamasi dan memulai fase proliferasi perbaikan jaringan. Pada fase ini, makrofag M2 mengaktifkan produksi sitokin antiinflamasi serta faktor pertumbuhan seperti VEGF.⁷⁴

Ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera L*) diketahui memiliki kandungan bioaktif yang tinggi, seperti flavonoid, senyawa fenolik, dan tannin, yang berfungsi sebagai antioksidan kuat.⁷¹ Selain itu, ekstrak ini juga memiliki sifat antiinflamasi dan mampu menstimulasi pertumbuhan sel.⁷⁷ Mekanisme kerja ekstrak biji kurma terhadap ekspresi IL-6 dan VEGF melibatkan dua jalur utama, yaitu penurunan ekspresi IL-6 melalui hambatan aktivasi jalur NF- κ B oleh kandungan flavonoid dan fenolik, serta peningkatan kadar VEGF melalui penurunan stres oksidatif akibat aktivitas antioksidannya. Hambatan terhadap NF- κ B menurunkan pelepasan IL-6 dan mempercepat resolusi inflamasi, sementara peningkatan kadar VEGF mempercepat angiogenesis dan pembentukan jaringan baru.^{28,78,79} Berdasarkan teori tersebut, disusun kerangka teori sebagai berikut:



Gambar 3.1 Kerangka teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

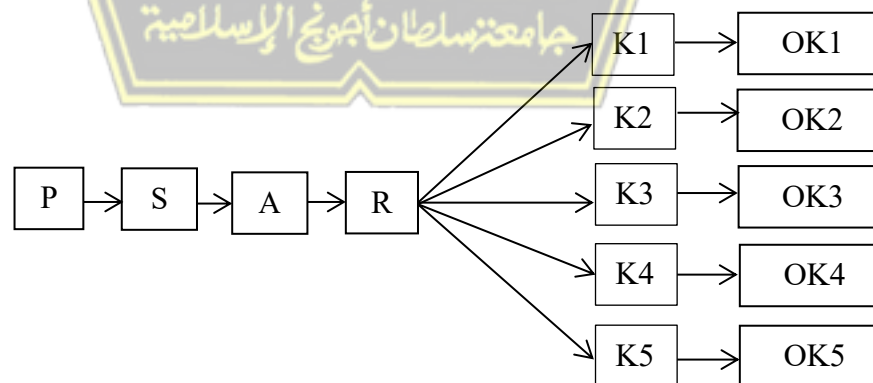
Pemberian gel ekstrak biji kurma berpengaruh terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium menggunakan *post test only control group design*. Subjek hewan coba Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berjumlah 30 ekor, terdiri atas 5 kelompok perlakuan yaitu (K1) kelompok tikus sehat, (K2) kelompok kontrol negatif yaitu kelompok tikus dengan luka insisi tanpa diberi perlakuan, (K3) kelompok kontrol positif yaitu kelompok tikus dengan luka insisi yang diberikan *povidone-iodine*, kelompok (K4) yang diberikan gel ekstrak biji kurma dengan konsentrasi 2,5%, serta kelompok K5 yang diberikan gel ekstrak biji kurma dengan konsentrasi 5%. Perlakuan diberikan selama tujuh hari, dengan rancangan penelitian dalam bentuk skema 4.1 berikut:



Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian

Keterangan:

P : Populasi

S : Sampel

A : Adaptasi

R : Randomisasi

OK1 : Observasi kelompok sehat

OK2 : Observasi kelompok kontrol negatif

OK3 : Observasi kelompok kontrol positif

OK4 : Observasi kelompok perlakuan 1

OK5 : Observasi kelompok perlakuan 2

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

Variabel penelitian dan definisi operasional pada penelitian ini sebagai berikut:

4.2.1 Variabel Bebas

Gel ekstrak biji kurma dosis 2,5% dan 5%.

4.2.2 Variabel Terikat

Kadar IL-6 dan kadar VEGF

4.2.3 Definisi Operasional

1) Gel ekstrak biji kurma

Biji kurma yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari buah kurma merek *Palm'Frutt* yang dijual di Semarang. Biji kurma dipisahkan dari daging buah, dibersihkan dari sisa serat, kemudian dikumpulkan hingga mencapai berat total 2 kg. Pembuatan ekstrak biji kurma diawali dengan pengeringan dan penghalusan biji hingga menjadi serbuk simplisia, kemudian dimaserasi menggunakan etanol 70%, disaring, dan diuapkan hingga diperoleh

ekstrak kental. Ekstrak tersebut diformulasikan menjadi gel topikal dengan konsentrasi 2,5% dan 5% di Laboratorium Kimia IBL Unissula. Basis gel yang terdiri dari *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC), propilen glikol, *Polyvinyl Alcohol* (PVA) dan Asam Hialuronat (pelembab). Pemberian ekstrak biji kurma dilakukan secara topikal pada area luka insisi dengan dosis 0,2 gram, dioleskan sekali sehari selama 7 hari berturut-turut.

Skala : Ordinal

2) Ekspresi IL-6

Pengukuran kadar IL-6 dilakukan melalui pemeriksaan serum darah yang diambil dari tikus pada hari ke-8 setelah perlakuan selama 7 hari. Sampel darah sebanyak 0,5 ml dikumpulkan dari kantung sinus orbitalis, kemudian dianalisis menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), akan menggunakan antibodi menangkap dan deteksi yang spesifik terhadap IL-6 Tikus (*murine* IL-6) antibodi ini biasanya berupa antibodi monoclonal atau *polyclonal* yang dapat dikenali oleh sistem ELISA, dan akan mengikat IL-6 pada sampel untuk kemudian di ukur konsentrasinya di laboratorium bagian biologi IBL oleh laboran. Satuan ukur ng/L dan skala data Rasio.

3) Kadar VEGF

Kadar VEGF pada penelitian ini ditentukan berdasarkan kadar protein VEGF dalam jaringan kulit pada hari ke-8 pasca cedera.

Pengukuran dilakukan menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan kit VEGF komersial PT Kairos. Konsentrasi VEGF dihitung berdasarkan kurva standar dan dinyatakan dalam satuan pg/mL atau ng/mL, sehingga memberikan hasil dengan skala rasio. Pemilihan hari ke-8 dilakukan karena ekspresi VEGF diketahui meningkat dan mencapai puncak pada fase ini, sehingga pengukuran pada waktu tersebut dapat menggambarkan aktivitas angiogenesis secara optimal.

Hasil ukur dengan skala rasio.

4.3 Subyek dan Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan berusia 2–3 bulan dengan berat badan 200–250 gram. Hewan uji dipelihara di laboratorium pengembangan hewan coba IBL Unissula dan dipilih berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan.:

a. Kriteria Inklusi

1. Tikus Wistar jantan
2. Umur 2-3 bulan
4. Tikus sehat dan aktif selama masa adaptasi
5. Berat badan 200-250 gram.

b. Kriteria Drop Out

Tikus mengalami infeksi ditandai oleh luka yang kemerahan, bengkak, keluar nanah atau bau, bulu kusam, nafsu makan menurun, dan gerak menjadi lamban atau mati selama perlakuan.

4.4 Jumlah sampel

Penentuan jumlah sampel dalam penelitian ini mengacu pada kriteria WHO, yaitu lima ekor tikus untuk setiap kelompok. Dengan demikian, total digunakan 25 ekor tikus yang dibagi ke dalam lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor. Untuk mengantisipasi kemungkinan kehilangan sampel selama penelitian, jumlah tikus ditambah satu ekor pada tiap kelompok sehingga total keseluruhan menjadi 30 ekor.

4.5 Alat dan Bahan

Berikut beberapa alat yang dapat digunakan dalam penelitian antar lain kain bersih untuk memegang tikus, Alkohol 70%, Pisau bedah, *Centrifuge*, Spektrofotometer UV-Vis, Oven, Inkubator, timbangan analitik, Blender, Gelas kimia, Cawan petri, Vortex Mixer, Timer.

Bahan-bahan yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain, tikus Wistar jantan, *Povidone-iodine* dan gel ekstrak biji kurma.

4.6 Cara Penelitian

4.6.1 Pengajuan *Ethical Clearance*

Penelitian terhadap hewan percobaan dilakukan setelah pengajuan dan telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.6.2 Persiapan sampel

Tikus sebanyak 30 ekor disiapkan di Laboratorium IBL Unissula. Pada kelompok perlakuan, area luka diberikan ekstrak biji kurma, sedangkan pada kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan. Kemudian tikus diadaptasi selama 7 hari di lingkungan yang telah disiapkan, dan diberikan pakan dan air secara *ad libitum*.

4.6.2 Penentuan Dosis Gel Ekstrak Biji kurma

Penentuan dosis gel ekstrak biji kurma dalam penelitian ini didasarkan pada hasil penelitian terdahulu mengenai kandungan antioksidan buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) dalam formulasi masker peel-off. Penelitian tersebut merupakan studi eksperimental *in vitro* yang mengevaluasi mutu fisik sediaan peel-off berbahan ekstrak biji kurma dengan variasi konsentrasi, yaitu 2,5% (F1), 5% (F2), dan 10% (F3).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula F1 dan F2 memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan topikal. Kedua formula tersebut secara organoleptik memiliki warna merah kecoklatan, tidak berbau, berbentuk setengah padat, serta memiliki konsistensi yang homogen. Selain itu, nilai pH kedua formula berada dalam rentang yang aman untuk penggunaan topikal, yaitu antara 4,5 hingga 8, dengan waktu kering kurang dari 30 menit, daya sebar antara 5–7 cm, serta daya lekat lebih dari 4 detik. Sebaliknya, formula F3 dengan konsentrasi 10% tidak memenuhi persyaratan mutu fisik karena menunjukkan nilai pH di atas 8, sehingga berpotensi menimbulkan iritasi pada kulit.

Berdasarkan temuan tersebut, konsentrasi ekstrak biji kurma sebesar 2,5%

dan 5% dipilih sebagai dasar penentuan dosis dalam penelitian ini, karena telah terbukti memenuhi kriteria mutu fisik sediaan topikal dan dinilai aman untuk aplikasi pada kulit. Pemilihan kedua konsentrasi tersebut diharapkan dapat memberikan efektivitas biologis yang optimal sekaligus menjaga stabilitas dan keamanan sediaan gel ekstrak biji kurma.⁸

4.6.3 Prosedur pembuatan ekstrak biji kurma

Biji kurma varietas Tunisia diolah menjadi ekstrak melalui metode ekstraksi menggunakan pelarut etanol 70%. Sebanyak 1 kg biji kurma dicuci bersih, kemudian dikeringkan dalam oven bersuhu 40°C. Simplisia yang sudah kering selanjutnya diuji kadar airnya dengan alat moisture balance, dengan standar kualitas kadar air kurang dari 10%. Setelah itu dilakukan sortasi kering untuk memastikan tidak ada kotoran yang tersisa. Bahan kemudian dipotong kecil-kecil, ditimbang, dan digiling hingga menjadi serbuk halus. Serbuk biji kurma tersebut selanjutnya diayak menggunakan saringan berukuran 20 mesh sebelum masuk ke tahap ekstraksi.

Sebanyak 450gram serbuk simplisia diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% sebanyak 1.500 ml. Serbuk simplisia dimasukkan ke dalam botol kaca gelap dan direndam selama tiga hari, sambil diaduk tiga kali setiap harinya. Setelah perendaman selesai, larutan disaring, sedangkan ampasnya diekstraksi kembali dengan etanol dalam jumlah yang sama selama dua hari. Proses maserasi ini diulang sebanyak dua kali untuk memastikan kandungan tersari secara optimal.

Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan dengan rotary evaporator pada suhu 40°C hingga terbentuk ekstrak kental. Ekstrak biji kurma yang dihasilkan selanjutnya dihitung rendemennya, kemudian diformulasikan menjadi sediaan gel dengan konsentrasi 2,5% dan 5%. Sebelum digunakan, ekstrak juga diuji kualitasnya melalui metode spektrofotometri serta diuji aktivitas antioksidannya berdasarkan kandungan flavonoid.

4.6.4 Prosedur pembuatan gel ekstrak biji kurma

Bahan yang digunakan dalam formulasi gel terdiri dari ekstrak biji kurma dengan konsentrasi 2,5% dan 5% sebagai komponen utama, Karbomer 940 sebagai basis pembentuk gel, serta Propilen glikol yang berperan sebagai humektan untuk menjaga kelembapan sediaan. Trietanolamin (TEA) ditambahkan untuk mengatur pH sekaligus meningkatkan kekentalan. Sebagai pengawet, digunakan Metil paraben dan Propil paraben guna mencegah pertumbuhan mikroba. Akuades digunakan sebagai pelarut utama dalam proses pembuatan gel.

Tahap pertama dalam proses ini adalah dispersi dan hidrasi karbomer, di mana Karbomer 940 ditimbang sesuai kebutuhan dan ditambahkan perlahan ke dalam akuades sambil diaduk menggunakan magnetic stirrer atau homogenizer dengan kecepatan rendah. Campuran ini kemudian dibiarkan selama kurang lebih satu jam agar Karbomer dapat terhidrasi dengan sempurna dan membentuk gel dasar. Selanjutnya, dilakukan pembuatan fase gel, di mana Propilen glikol ditambahkan ke dalam larutan Karbomer yang telah terhidrasi dan diaduk perlahan. Metil

paraben dan Propil paraben sebelumnya dilarutkan dalam akuades hangat (suhu 50°C) sebelum dicampurkan ke dalam gel dasar untuk meningkatkan kestabilan formulasi.

Tahap berikutnya, yaitu penambahan ekstrak biji kurma, ekstrak yang telah dikentalkan ditimbang sesuai dosis yang diinginkan, kemudian dilarutkan dalam sedikit akuades sebelum ditambahkan ke dalam gel dasar secara perlahan sambil terus diaduk hingga merata. Setelah pencampuran sempurna, dilakukan pengaturan pH dan konsistensi dengan menggunakan pH meter. Jika diperlukan, pH disesuaikan dalam rentang 4,5 – 6,5 dengan menambahkan TEA secara bertahap hingga gel mencapai konsistensi yang diinginkan.

Tahap akhir adalah homogenisasi dan penyimpanan, di mana gel yang telah terbentuk dihomogenisasi dengan kecepatan sedang selama kurang lebih 15 menit untuk memastikan distribusi bahan yang merata. Produk akhir kemudian diuji secara organoleptik (warna, bau, dan tekstur), serta diuji viskositas, pH, dan stabilitasnya. Setelah lulus uji kualitas, gel dikemas dalam wadah yang bersih dan steril sebelum disimpan pada suhu ruang guna mencegah degradasi bahan aktif dan menjaga efektivitasnya selama penyimpanan.

4.6.5 Prosedur pembuatan luka insisi

Luka insisi dibuat pada area kulit punggung tikus yang sebelumnya telah anestesi. Luka insisi tersebut dibuat dengan panjang 1cm, kedalaman 2

mm menggunakan pisau bedah.

4.6.7 Pengambilan darah dan pengumpulan serum

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke 8, setelah 7 hari perlakuan melalui vena mata dengan menggunakan pipa kapiler. Darah ditampung dalam tabung reaksi dan didiamkan selama 15 menit kemudian di sentrifuge dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit, serum yang sudah terpisah dari endapan kemudian diambil dengan pipet 100 µl.

4.6.8 Pengambilan sampel jaringan kulit Tikus

Jaringan kulit pada area luka insisi diambil pada hari ke-8 setelah dilakukan perlakuan selama 7 hari dengan pemberian gel ekstrak biji kurma, setelah dilakukan pengambilan sampel serum darah:

- 1) Tikus diterminasi dengan metode euthanasia yang menggunakan gas atau uap dietil eter sehingga tikus kehilangan kesadaran dan akhirnya mati.
- 2) Jaringan kulit diambil pada bagian kulit yang mengalami luka dengan metode biopsi
- 3) Potongan jaringan harus diambil dengan hati-hati untuk menjaga struktur dan morfologinya.
- 4) Fiksasi larutan formalin buffered 10% untuk mencegah degradasi jaringan. Lakukan rangkaian etanol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%, dan 100%) untuk menghilangkan air dari jaringan.
- 5) Proses embedding dengan parafin cair untuk memotong jaringan, ditempatkan dalam cetakan dengan orientasi yang sesuai dan biarkan

parafin mengeras pada suhu ruang. Potong jaringan yang sudah terembed parafin menjadi insisian tipis (3–5 μm).

- 6) Letakkan insisian jaringan di slide kaca yang telah diberi perekat untuk mencegah lepasnya jaringan selama pewarnaan. Keringkan slide pada suhu 37–40 °C selama 12–24 jam.
- 7) Inkubasi slide dalam xylol sebanyak 2–3 kali (5–10 menit per tahap) untuk menghilangkan parafin.
- 8) Rehidrasi dengan rangkaian etanol bertingkat (100%, 95%, 90%, 80%, dan 70%) diikuti dengan pembilasan menggunakan air suling.

4.6.9 Pemeriksaan kadar IL-6 dan kadar VEGF menggunakan Metode ELISA

Pengukuran kadar IL-6 dan kadar VEGF dilakukan pada hari ke-8 setelah tikus diberi perlakuan ekstrak biji kurma selama 7 hari sesuai dengan masing-masing kelompok. Pemeriksaan dilakukan menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan prosedur sebagai berikut.

Seluruh reagen, larutan standar, dan sampel terlebih dahulu disesuaikan hingga mencapai suhu ruang sebelum digunakan. Pengujian dilakukan pada kondisi suhu ruang. Jumlah strip yang diperlukan ditentukan sesuai kebutuhan, sementara strip yang tidak digunakan disimpan dalam wadah aluminium zip pada suhu 2–8°C.

Sebanyak 50 μl larutan standar dimasukkan ke dalam sumuran standar tanpa penambahan antibodi, karena larutan tersebut sudah

mengandung antibodi berlabel biotin. Pada sumuran sampel, ditambahkan 40 μ l sampel diikuti dengan 10 μ l antibodi anti-IL-10, kemudian 50 μ l streptavidin-HRP ditambahkan baik ke sumuran standar maupun sampel (kecuali sumuran blanko). Setelah itu, semua sumuran dihomogenkan, ditutup dengan sealer, lalu diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C.

Setelah inkubasi, sealer dilepaskan dan sumuran dicuci sebanyak lima kali menggunakan wash buffer dengan volume minimal 0,3 ml per pencucian, dengan durasi 30 detik hingga 1 menit pada tiap kali pencucian. Selanjutnya, ke setiap sumuran ditambahkan 50 μ l substrat A dan 50 μ l substrat B, kemudian diinkubasi kembali selama 10 menit pada suhu 37°C dalam kondisi gelap.

Tahap akhir dilakukan dengan menambahkan 50 μ l stop solution ke masing-masing sumuran, yang segera mengubah warna biru menjadi kuning. Nilai *Density Optical* (OD) kemudian diukur menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm, maksimal 10 menit setelah penambahan larutan penghenti.

4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian melakukan pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang, kemudian pembuatan ekstrak dan sediaan gel ekstrak biji kurma di laboratorium bagian kimia, hingga analisis kadar IL-6 dan kadar VEGF dilaboratorium bagian biologi *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Universitas Islam Sultan

Agung Semarang. Penelitian dimulai pada bulan Desember 2025 hingga Februari 2026.

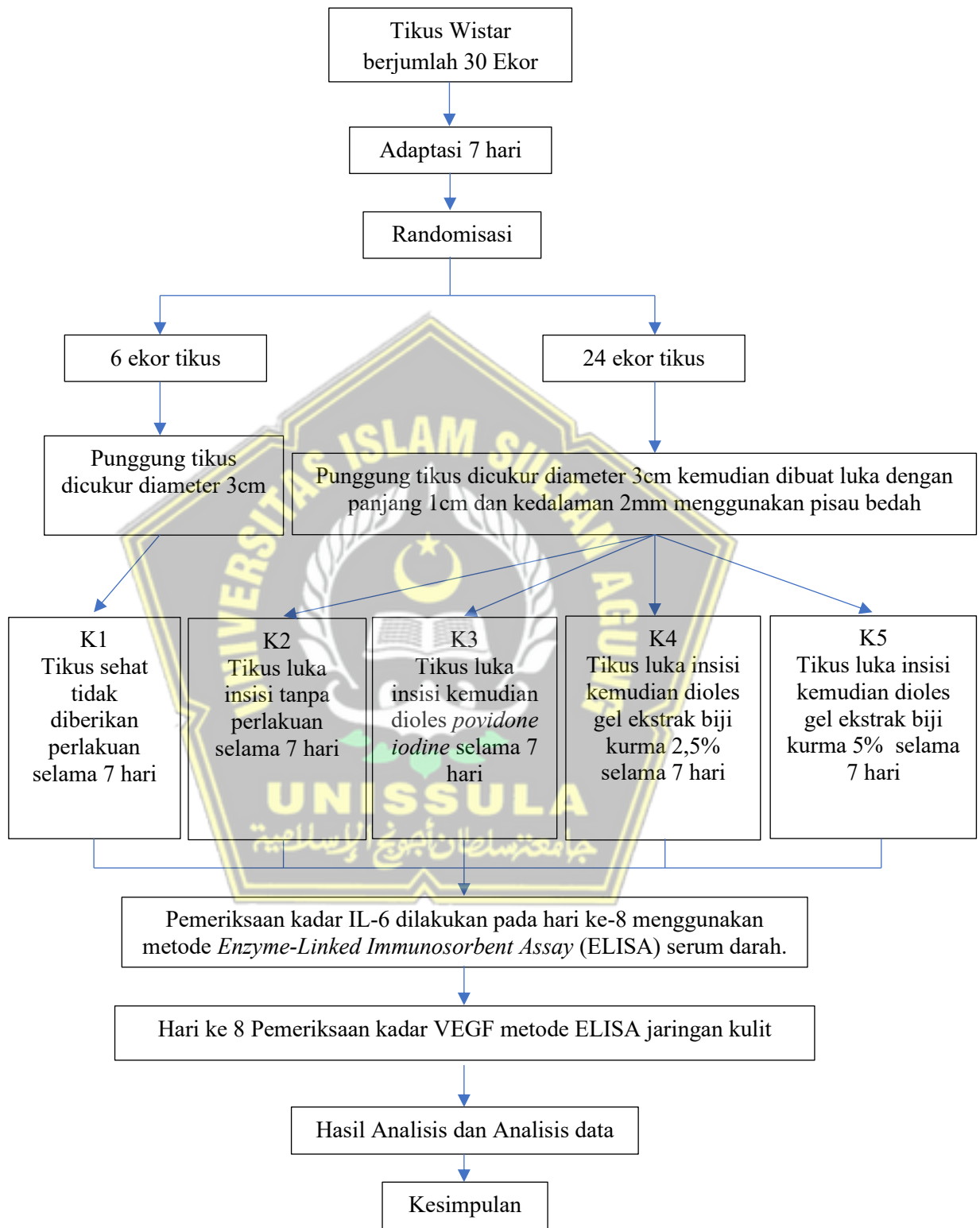
4.8 Analisa Data

Data penelitian dianalisis secara bertahap. Analisis awal dilakukan menggunakan statistik deskriptif, kemudian dilanjutkan dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas varians menggunakan uji *Levene*.

Analisis kadar IL-6 menunjukkan data tidak berdistribusi normal dan memiliki varians yang tidak homogen, sehingga perbandingan antar kelompok dilakukan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil didiapatkan perbedaan yang bermakna kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar dua kelompok. Hasil analisis kadar VEGF menunjukkan data berdistribusi normal namun tidak homogen ($p < 0,05$), sehingga perbandingan antar kelompok tetap menggunakan uji *One way anova*, dengan analisis lanjutan menggunakan uji *Post Hoc Tamhane* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

Penentuan diterima atau ditolaknya hipotesis didasarkan pada tingkat signifikansi $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$). Seluruh proses analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 27.

4.9 Alur Penelitian



Gambar 4. 3 Alur Penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test only control group design*. Penelitian menggunakan tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor yang dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan. Kelompok kontrol sehat (K1) tikus tanpa luka insisi dan tanpa perlakuan. Kelompok kontrol negatif (K2) tikus dengan luka insisi tanpa pemberian perlakuan. Kelompok kontrol positif (K3) tikus dengan luka insisi yang diberikan perlakuan *povidone-iodine*. Kelompok perlakuan luka insisi yang diberikan gel ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera* L.) dengan konsentrasi 2,5% (K4) dan konsentrasi 5% (K5).

Seluruh perlakuan diberikan selama tujuh hari. Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang. Pembuatan ekstrak biji kurma dan sediaan gel ekstrak biji kurma dilakukan di Laboratorium Kimia, serta analisis kadar interleukin-6 (IL-6) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dilakukan di Laboratorium Biologi *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2025 hingga Februari 2026. Pengambilan sampel dilakukan setelah seluruh perlakuan selesai, kemudian dianalisis kadar IL-6 pada serum darah tikus dan VEGF pada jaringan kulit tikus pada hari ke 8 (delapan) setelah 7 (tujuh) hari perlakuan sebagai parameter penyembuhan luka insisi.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Hasil Gambaran makroskopis penyembuhan luka insisi hari pertama hingga ke tujuh perlakuan

Gambaran makroskopis penyembuhan luka insisi disajikan untuk menunjukkan kondisi luka secara visual pada hari pertama hingga hari ketujuh perlakuan pada seluruh kelompok penelitian. Penyajian ini bertujuan memberikan deskripsi visual proses penyembuhan luka sebagai pendukung pemaparan hasil penelitian sebelum analisis kadar IL-6 dan kadar VEGF. Gambaran makroskopis penyembuhan luka insisi (gambar 5.1) menunjukkan perubahan kondisi luka selama hari pertama hingga hari ketujuh perlakuan. Luka insisi pada seluruh kelompok perlakuan memperlihatkan pola penyembuhan yang berjalan bertahap dari fase inflamasi menuju fase penutupan luka secara visual.

Kondisi luka pada hari kedua hingga hari ketiga menunjukkan gambaran luka terbuka dengan pembentukan krusta awal yang tampak hampir sama pada seluruh kelompok dengan luka insisi. Perbedaan ukuran luka, warna jaringan, dan tepi luka tidak tampak mencolok secara kasat mata antar kelompok pada periode tersebut.



Gambar 5.1 Gambaran Makroskopis Penyembuhan Luka Insisi pada Berbagai Kelompok Perlakuan Hari ke-1 hingga Hari ke-7

Gambaran luka pada hari keempat hingga hari kelima memperlihatkan penyempitan celah luka dan penurunan kemerahan yang berlangsung relatif merata pada seluruh kelompok. Perbedaan kecepatan penutupan luka antar kelompok masih sulit dibedakan secara visual pada tahap ini. Kondisi luka pada

hari keenam hingga hari ketujuh menunjukkan proses penutupan luka yang semakin baik pada seluruh kelompok dengan luka insisi. Bekas luka linear masih tampak pada sebagian besar kelompok secara makroskopis.

Gambaran makroskopis secara umum menunjukkan adanya perbedaan proses penyembuhan luka insisi antar kelompok penelitian secara visual. Namun, perbedaan tersebut belum tampak jelas dan spesifik, sehingga diperlukan analisis parameter biomolekuler terhadap kadar IL-6 dan kadar VEGF, untuk mengevaluasi proses penyembuhan luka secara lebih objektif.

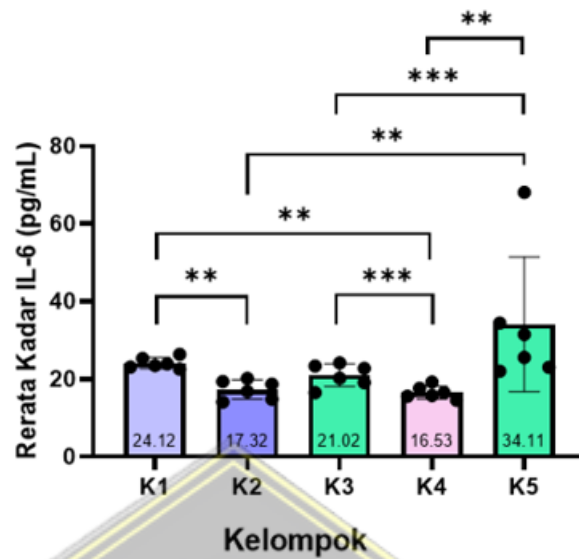
5.1.2 Hasil analisis kadar IL-6 pada tiap kelompok

Hasil analisis rerata kadar IL-6 pada tikus percobaan setelah pemberian gel ekstrak biji kurma berbagai konsentrasi. Pengukuran kadar IL-6 dilakukan dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), kemudian dianalisis secara deskriptif serta diuji normalitas dan homogenitasnya untuk menentukan uji statistik yang sesuai. Hasil analisis rerata didapatkan hasil sebagai berikut:

Gambar 5.2 Hasil Analisis deskriptif rerata kadar IL-6 pg/mL, normalitas dan homogenitas dan uji *Kruskal-Wallis*

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol negatif (K2)	<i>Povidone Iodine</i> (K3)	Gel EBK 2,5% (K4)	Gel EBK 5% (K5)	<i>p value</i>
Mean±SD	24.12±1.43	17.32±2.48	21.02±2.93	16.53±1.67	34.11±7.08	
<i>Shapiro wilk</i>	0.566*	0.496*	0.623*	0.791*	0.0161	
<i>Levene's Test</i>						0.014
<i>Kruskal-Wallis</i>						0.001*

Keterangan : **Uji Saphiro Wilk* ($p > 0,05$ = normal), *Levene's Test* ($p > 0,05$ = homogen), *Kruskal-Wallis* ($p < 0,05$ = signifikan)



Gambar 5. 3 Perbandingan Rerata Kadar IL-6 (pg/mL) Antar Kelompok Perlakuan

Hasil analisis deskriptif menunjukkan bahwa rerata kadar IL-6 paling tinggi terdapat pada kelompok pemberian gel ekstrak biji kurma 5% (K5), yaitu sebesar $34,11 \pm 7,08$ pg/mL, sedangkan rerata paling rendah terdapat pada kelompok gel ekstrak biji kurma 2,5% (K4), yaitu sebesar $16,53 \pm 1,67$ pg/mL. Kelompok tikus sehat (K1) memiliki rerata kadar IL-6 sebesar $24,12 \pm 1,43$ pg/mL, kelompok kontrol negatif (K2) sebesar $17,32 \pm 2,48$ pg/mL, dan kelompok kontrol positif *povidone iodine* (K3) sebesar $21,02 \pm 2,93$ pg/mL.

Uji normalitas *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki distribusi data normal ($p > 0,05$). Namun, hasil uji homogenitas *Levene* menunjukkan varians data yang tidak homogen ($p = 0,014$). Oleh karena itu, analisis perbedaan antar kelompok dilakukan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal Wallis*.

Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan kadar IL-6 yang bermakna secara statistik tiap kelompok ($p = 0,001$). Dapat disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak biji kurma dengan konsentrasi berbeda memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar IL-6. Perbedaan tersebut selanjutnya dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui pasangan kelompok yang menunjukkan perbedaan bermakna dan tidak bermakna, sebagaimana disajikan pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Uji *Mann-Whitney* kadar IL-6 pada masing-masing kelompok

Kelompok	Kelompok Perbandingan	Sig.
K1 (Tikus Sehat)	K2 (Kontrol negatif)	0.002*
	K3 (<i>Povidone Iodine</i>)	0.093
	K4 gel EBK 2,5%	0.002*
	K5 gel EBK 5%	0.394
K2 (Kontrol negatif)	K3 (<i>Povidone Iodine</i>)	0.065
	K4 (gel EBK 2,5%)	0.589
	K5 (gel EBK 5%)	0.002*
K3 (<i>Povidone Iodine</i>)	K4 (gel EBK 2,5%)	0.015*
	K5 (gel EBK 5%)	0.041*
K4 gel EBK 2,5%	K5 (gel EBK 5%)	0.002*

Keterangan $p < 0,05$ berbeda bermakna (*).

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Mann-Whitney* menunjukkan adanya pasangan kelompok dengan perbedaan kadar IL-6 yang tidak bermakna dan bermakna secara statistik. Kelompok tikus sehat (K1) tidak menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang bermakna dibandingkan dengan kelompok povidone iodine (K3) dan kelompok gel ekstrak biji kurma 5% (K5) ($p > 0,05$). Kelompok kontrol negatif (K2) tidak menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang bermakna

dibandingkan dengan kelompok povidone iodine (K3) dan kelompok gel ekstrak biji kurma 2,5% (K4) ($p > 0,05$).

Kelompok tikus sehat (K1) menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K2) dan kelompok gel ekstrak biji kurma 2,5% (K4) dengan nilai p masing-masing sebesar 0,002. Kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang bermakna dibandingkan dengan kelompok gel ekstrak biji kurma 5% (K5) dengan nilai p sebesar 0,002. Kelompok povidone iodine (K3) menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang bermakna dibandingkan dengan kelompok gel ekstrak biji kurma 2,5% (K4) dan kelompok gel ekstrak biji kurma 5% (K5) dengan nilai p masing-masing sebesar 0,015 dan 0,041. Kelompok gel ekstrak biji kurma 2,5% (K4) menunjukkan perbedaan kadar IL-6 yang bermakna dibandingkan dengan kelompok gel ekstrak biji kurma 5% (K5) dengan nilai p sebesar 0,002.

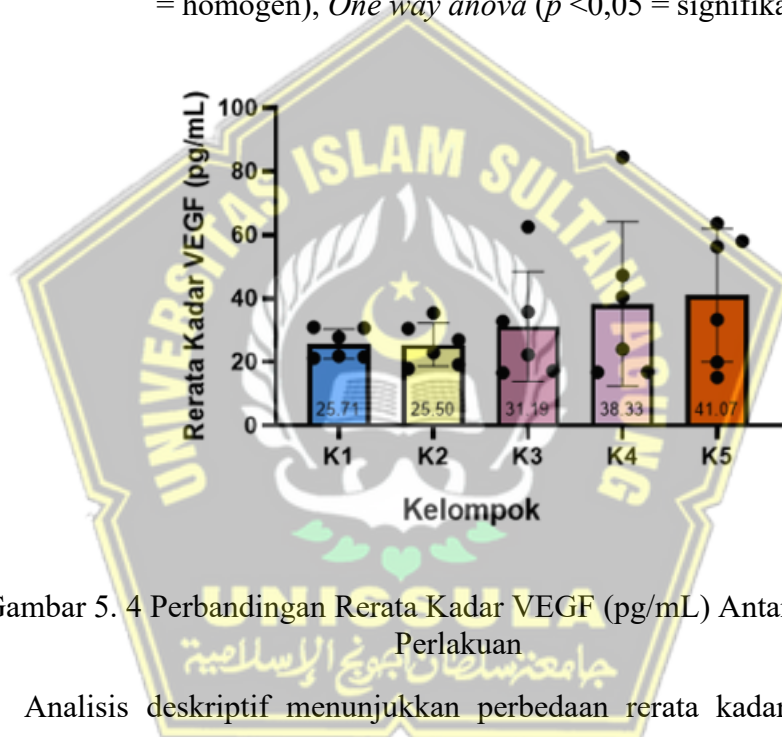
5.1.3 Hasil analisis kadar VEGF pada tiap kelompok perlakuan

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar VEGF pada tikus percobaan setelah aplikasi gel ekstrak biji kurma dengan variasi konsentrasi. Penentuan kadar VEGF dilakukan menggunakan ELISA. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara deskriptif, kemudian dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas sebagai dasar pemilihan uji statistik yang tepat. Berdasarkan analisis rerata, diperoleh hasil sebagai berikut:

Tabel 5.2 Hasil Analisis deskriptif rerata kadar VEGF (pg/mL), normalitas dan homogenitas dan uji *One way anova*

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol negatif (K2)	<i>Povidone Iodine</i> (K3)	Gel EBK 2,5% (K4)	Gel EBK 5% (K5)	<i>p value</i>
Mean±SD	25.71±4.65	25.50±6.76	31.19±17.29	38.33±25.85	41.07±20.98	
<i>Shapiro wilk</i>	0.067*	0.762*	0.161*	0.177*	0.238*	
<i>Levene's Test</i>						0.017
<i>One way anova</i>						0.407

Keterangan : **Uji Saphiro Wilk* ($p > 0,05$ = normal), *Levene's Test* ($p > 0,05$ = homogen), *One way anova* ($p < 0,05$ = signifikan)



Gambar 5. 4 Perbandingan Rerata Kadar VEGF (pg/mL) Antar Kelompok Perlakuan

Analisis deskriptif menunjukkan perbedaan rerata kadar VEGF antar kelompok perlakuan. Kelompok tikus sehat (K1) memiliki rerata kadar VEGF sebesar $25,71 \pm 4,65$ pg/mL. Kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan rerata kadar VEGF sebesar $25,50 \pm 6,76$ pg/mL. Kelompok kontrol positif *povidone iodine* (K3) memiliki rerata kadar VEGF sebesar $31,19 \pm 17,29$ pg/mL. Kelompok perlakuan gel ekstrak biji kurma 2,5% (K4) menunjukkan rerata kadar VEGF sebesar $38,33 \pm 25,85$ pg/mL. Kelompok perlakuan gel ekstrak biji kurma 5% (K5) memiliki rerata kadar VEGF lebih tinggi sebesar $41,07 \pm 20,98$

pg/mL.

Uji *Shapiro–Wilk* menunjukkan distribusi data kadar VEGF normal pada seluruh kelompok perlakuan dengan nilai $p > 0,05$. Uji Levene menunjukkan varians data homogen dengan nilai p sebesar 0,017. Uji *One way anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan rerata kadar VEGF yang bermakna secara statistik antar kelompok perlakuan dengan nilai p sebesar 0,407. Kondisi tersebut menunjukkan tidak terpenuhinya kriteria signifikansi statistik sehingga tidak dilakukan uji lanjutan (*post hoc*).

5.2 PEMBAHASAN

Penyembuhan luka insisi melibatkan respon inflamasi yang harus terkontrol agar proses regenerasi jaringan berlangsung optimal. Interleukin-6 berperan sebagai mediator utama pada fase inflamasi awal dan menjadi indikator penting keberhasilan modulasi inflamasi selama proses penyembuhan luka.⁸⁰ Hasil penelitian menunjukkan perbedaan kadar IL-6 antar kelompok yang mencerminkan variasi respon inflamasi pada penyembuhan luka insisi. Perbandingan kelompok tikus sehat dan kelompok kontrol negatif menjadi dasar awal untuk menilai dinamika inflamasi akibat luka tanpa perlakuan. Kelompok sehat mencerminkan kondisi fisiologis jaringan kulit tanpa cedera dengan kadar IL-6 berada pada tingkat basal sebagai bagian dari homeostasis jaringan. Kelompok kontrol negatif menunjukkan kadar IL-6 yang lebih rendah, yang mengindikasikan bahwa pada waktu pengambilan sampel respon inflamasi akut akibat luka insisi kemungkinan telah melewati fase puncaknya dan mulai menurun. Kondisi tersebut tidak secara langsung mencerminkan proses penyembuhan yang optimal karena tanpa intervensi

terapeutik resolusi inflamasi dan transisi menuju fase proliferasi dapat berlangsung tidak terkoordinasi.^{81,82}

Interleukin-6 berperan sebagai mediator utama pada fase inflamasi awal dan menjadi indikator penting keberhasilan modulasi inflamasi selama proses penyembuhan luka. IL-6 merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki kemampuan memengaruhi berbagai jenis sel, termasuk limfosit, makrofag, fibroblas, dan sel endotel, melalui beragam jalur pensinyalan intraseluler seperti jalur JAK/STAT dan MAPK. Sifat pleiotropik ini memungkinkan IL-6 berperan ganda, yaitu sebagai mediator proinflamasi pada fase awal cedera serta sebagai regulator transisi menuju fase proliferasi melalui modulasi diferensiasi makrofag dan stimulasi produksi faktor pertumbuhan. Karakteristik tersebut menjadikan IL-6 tidak hanya sebagai penanda inflamasi, tetapi juga sebagai regulator penting dalam keseimbangan antara inflamasi dan regenerasi jaringan.⁸³

Perbandingan kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif menunjukkan bahwa pemberian *povidone iodine* mampu mempertahankan respon inflamasi pada tingkat yang lebih terkontrol dan fisiologis. Kadar IL-6 yang lebih tinggi pada kelompok kontrol positif mencerminkan respon inflamasi yang masih terjaga untuk mendukung pembersihan jaringan rusak sekaligus memfasilitasi peralihan menuju fase proliferasi. Temuan ini menunjukkan adanya modulasi inflamasi yang lebih terarah dibandingkan luka tanpa perlakuan.⁸⁴

Perbandingan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan gel ekstrak biji kurma menunjukkan pola respon inflamasi yang berbeda. Kelompok perlakuan

konsentrasi 2,5% menunjukkan penurunan kadar IL-6 lebih rendah dibandingkan kelompok lain. Penurunan ini menunjukkan kemampuan gel ekstrak biji kurma konsentrasi 2,5% dalam menekan respon inflamasi secara efektif dan mempercepat resolusi inflamasi, sehingga menciptakan kondisi jaringan yang lebih mendukung masuknya proses penyembuhan ke fase proliferasi.⁸⁵ Kelompok perlakuan gel ekstrak biji kurma konsentrasi 5% menunjukkan kadar IL-6 tertinggi dibandingkan kelompok lainnya. Peningkatan kadar IL-6 pada konsentrasi ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak tidak menghasilkan efek antiinflamasi yang diharapkan. Respon tersebut mencerminkan adanya stimulasi inflamasi yang lebih kuat, yang berkaitan dengan reaksi jaringan terhadap paparan senyawa bioaktif dalam konsentrasi tinggi.⁸⁶

Perbandingan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif menunjukkan bahwa konsentrasi 2,5% menghasilkan kadar IL-6 yang lebih rendah dibandingkan agen standar. Temuan ini mengindikasikan bahwa gel ekstrak biji kurma konsentrasi 2,5% memiliki efektivitas antiinflamasi yang setara bahkan lebih baik dibandingkan kontrol positif. Konsentrasi 5% menunjukkan kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan kontrol positif, yang menandakan bahwa pada konsentrasi tersebut gel ekstrak biji kurma belum mampu mengendalikan respon inflamasi secara optimal. Perbandingan langsung antar konsentrasi menunjukkan perbedaan efek biologis yang jelas terhadap kadar IL-6. Konsentrasi 2,5% memberikan penurunan IL-6 yang paling konsisten, sedangkan peningkatan konsentrasi menjadi 5% justru meningkatkan respon inflamasi. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis gel ekstrak biji kurma tidak memberikan

efek antiinflamasi yang linier dan dapat memicu respon inflamasi tambahan, sehingga mencerminkan hubungan dosis–respon yang tidak linier pada penggunaan fitoterapi topikal.⁸⁷

Perbandingan kelompok sehat dengan kelompok perlakuan menunjukkan bahwa konsentrasi 2,5% mampu menekan kadar IL-6 hingga mendekati kondisi fisiologis normal. Konsentrasi 5% menunjukkan kadar IL-6 yang masih jauh di atas kelompok sehat, yang menandakan bahwa normalisasi respon inflamasi tidak tercapai pada dosis yang lebih tinggi.⁸⁸ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel ekstrak biji kurma memiliki kemampuan memodulasi respon inflamasi pada luka insisi secara bergantung pada konsentrasi. Konsentrasi 2,5% merupakan konsentrasi paling optimal dalam menurunkan kadar IL-6 dan mendukung resolusi inflamasi, sedangkan konsentrasi 5% cenderung meningkatkan respon inflamasi dan tidak memberikan keuntungan terapeutik tambahan dalam pengendalian inflamasi luka.⁸⁷

Hasil analisis kadar VEGF tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik antar kelompok perlakuan, berbeda dengan temuan pada IL-6. Analisis deskriptif tetap memperlihatkan adanya kecenderungan peningkatan kadar VEGF seiring dengan meningkatnya konsentrasi gel ekstrak biji kurma, dengan nilai lebih tinggi terdapat pada kelompok konsentrasi 5%. VEGF memiliki peran penting dalam proses angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, serta peningkatan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka.⁸⁹

Kecenderungan peningkatan kadar VEGF berkaitan dengan aktivitas antioksidan dan proangiogenik senyawa flavonoid serta polifenol yang terkandung dalam biji kurma. Senyawa-senyawa tersebut diketahui dapat meningkatkan stabilitas HIF-1 α dan mengaktifkan jalur PI3K/Akt, sehingga mendukung peningkatan kadar VEGF.^{89,90} Tidak tercapainya perbedaan yang bermakna secara statistik dapat disebabkan oleh sifat ekspresi VEGF yang bersifat dinamis dari waktu ke waktu, serta adanya variasi respons biologis antar hewan coba. Ekspresi VEGF dapat meningkat pada fase awal cedera sebagai respons terhadap hipoksia dan inflamasi, kemudian menurun atau berfluktuasi seiring dengan progresi penyembuhan luka. Variasi respons biologis antar hewan coba, termasuk perbedaan kondisi fisiologis dan sensitivitas jaringan terhadap paparan UVB serta perlakuan, dapat berkontribusi terhadap tingginya variabilitas data sehingga kecenderungan peningkatan VEGF yang teramati secara deskriptif belum mencapai signifikansi statistik.⁹¹

Nilai simpangan baku yang relatif tinggi pada beberapa kelompok, terutama pada konsentrasi 5% pada kadar IL-6, menunjukkan adanya heterogenitas respon biologis. Variasi ini dapat dipengaruhi oleh perbedaan respon imun individu, variasi absorpsi gel topikal, serta kondisi mikro lingkungan luka.⁹² Meskipun demikian, pola penurunan IL-6 pada konsentrasi 2,5% dan kecenderungan peningkatan VEGF pada konsentrasi 5% tetap menunjukkan adanya potensi biologis gel ekstrak biji kurma dalam memodulasi inflamasi dan angiogenesis pada penyembuhan luka insisi.

Nilai simpangan baku kadar VEGF yang besar pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya variasi respon angiogenik antar individu tikus percobaan. kadar VEGF dipengaruhi oleh fase penyembuhan luka yang bersifat dinamis, terutama pada fase proliferasi, sehingga perbedaan waktu transisi antar individu dapat menghasilkan variasi kadar VEGF meskipun perlakuan diberikan secara seragam.⁹¹ Kondisi mikro lingkungan luka, khususnya tingkat hipoksia jaringan, memengaruhi aktivasi HIF-1 α yang berperan dalam induksi kadar VEGF. Variasi kedalaman luka mikro dan vaskularisasi awal jaringan berkontribusi terhadap perbedaan derajat hipoksia lokal.^{93,94}

Variasi absorpsi dan penetrasi gel ekstrak biji kurma ke jaringan luka memengaruhi konsentrasi senyawa aktif yang mencapai jaringan target. Konsentrasi gel yang lebih tinggi memicu respon jaringan yang tidak seragam antar individu. Produksi VEGF oleh berbagai jenis sel seperti makrofag, fibroblas, keratinosit, dan sel endotel menyebabkan variasi kadar VEGF akibat perbedaan dominasi aktivitas seluler pada jaringan luka.⁹⁵ Nilai simpangan baku yang besar mencerminkan kompleksitas regulasi angiogenesis pada penyembuhan luka insisi dan tidak meniadakan kecenderungan biologis peningkatan rerata kadar VEGF pada kelompok perlakuan.⁹⁶

Penelitian ini menggunakan variasi konsentrasi gel ekstrak biji kurma yang terbatas pada dua tingkat konsentrasi 2,5% dan 5 %, yang belum ditentukan rentang dosis optimal untuk menghasilkan efek antiinflamasi dan proangiogenik yang seimbang. Belum melakukan standarisasi formulasi gel secara komprehensif terhadap stabilitas sediaan, konsistensi kandungan senyawa aktif, serta profil

absorpsi dan penetrasi ke jaringan luka. Mengevaluasi keamanan penggunaan gel pada konsentrasi tinggi melalui pengamatan iritasi lokal, toksisitas jaringan, maupun respon inflamasi jangka panjang.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis kadar IL-6 dan kadar VEGF pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar yang mengalami luka insisi setelah pemberian gel ekstrak biji kurma (*Phoenix dactylifera* L.) dengan berbagai konsentrasi, serta hasil analisis statistik yang telah dilakukan, maka dapat ditarik beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Pemberian gel ekstrak biji kurma terbukti berpengaruh terhadap kadar IL-6, namun belum menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kadar VEGF pada jaringan kulit tikus jantan galur Wistar yang mengalami luka insisi.
2. Hasil analisis jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi pada kelompok sehat (K1) memiliki rerata kadar IL-6 sebesar $24,12 \pm 1,43$ pg/mL dan kadar VEGF sebesar $25,71 \pm 4,65$ pg/mL dan kadar IL-6 sebesar $24,12 \pm 1,43$ pg/mL.
3. Hasil analisis jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi pada kelompok kontrol negatif (K2) memiliki rerata kadar IL-6 sebesar $17,32 \pm 2,48$ pg/mL dan kadar VEGF sebesar $25,50 \pm 6,76$ pg/mL.
4. Hasil analisis jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi pada kelompok kontrol positif (K3) memiliki rerata kadar IL-6 sebesar $21,02 \pm 2,93$ pg/mL dan kadar VEGF sebesar $31,19 \pm 17,29$ pg/mL.

5. Hasil Analisis jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi menunjukkan pada kelompok perlakuan gel ekstrak biji kurma konsentrasi 2,5% (K4) memiliki rerata kadar IL-6 sebesar $16,53 \pm 1,67$ pg/mL dan kadar VEGF sebesar $38,33 \pm 25,85$ pg/mL.
6. Hasil analisis jaringan kulit tikus yang mengalami luka insisi pada kelompok perlakuan gel ekstrak biji kurma konsentrasi 5% (K5) memiliki rerata kadar IL-6 sebesar $34,11 \pm 7,08$ pg/mL dan kadar VEGF sebesar $41,07 \pm 20,98$ pg/mL.
7. Analisis perbedaan antar kelompok menunjukkan terdapat perbedaan kadar IL-6 yang signifikan ($p = 0,001$), kadar IL-6 pada K1 lebih tinggi dibanding K2 dan K4 ($p=0,002$), sedangkan K2 lebih rendah dibanding K5 ($p=0,002$). Kelompok K3 lebih tinggi dari K4 ($p=0,015$) namun lebih rendah dari K5 ($p=0,041$). Perbandingan antar perlakuan menunjukkan K4 secara bermakna lebih rendah dibanding K5 ($p=0,002$), sehingga konsentrasi 2,5% paling efektif menurunkan IL-6, sedangkan kadar VEGF tidak menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan antar kelompok ($p = 0,407$).

6.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, beberapa saran diajukan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dan pengembangan gel ekstrak biji kurma pada penyembuhan luka insisi.

1. Penelitian lanjutan disarankan untuk mengevaluasi variasi konsentrasi gel ekstrak biji kurma secara lebih luas dan bertahap guna menentukan

konsentrasi optimal yang memberikan efek antiinflamasi dan proangiogenik yang seimbang tanpa memicu respon inflamasi lokal yang berlebihan.

2. Pengembangan dan standarisasi formulasi gel ekstrak biji kurma disarankan untuk memastikan stabilitas sediaan, konsistensi kandungan senyawa aktif, serta keseragaman absorpsi dan penetrasi gel ke jaringan luka sehingga respon biologis yang dihasilkan menjadi lebih konsisten.
3. Evaluasi keamanan penggunaan gel ekstrak biji kurma pada konsentrasi tinggi disarankan melalui pengamatan efek iritasi lokal, toksisitas jaringan, dan respon inflamasi jangka pendek maupun jangka panjang sebelum diaplikasikan lebih lanjut sebagai terapi topikal.



DAFTAR PUSTAKA

1. Pal M, Saxena R, Kanya R, et al. A Detailed Analysis of Herbal Cosmetics. *NeuroQuantology*. ;20(15):6367. Published online 2022. doi:10.48047/NQ.2022.20.15.NQ88637
2. Safitri A, Sarosa H, Pertiwi D. The Effect of Sapodilla Leaf Extract on IL-6 and TGF- β Levels of Skin Tissue (Experimental Study on Male White Rats of Wistar Strain Exposed to UV Light). *International Journal of Multidisciplinary Research and Analysis*. 2024;07(02):799-805. doi:10.47191/ijmra/v7-i02-49
3. Kangal MKO, Kopitnik NL. Physiology, Wound Healing. *StatPearls*. Published online April 4, 2025. Accessed October 29, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535406/>
4. Chakraborty R, Borah P, Dutta PP, Sen S. Evolving spectrum of diabetic wound: Mechanistic insights and therapeutic targets. <http://www.wjgnet.com/>. 2022;13(9):696-716. doi:10.4239/WJD.V13.I9.696
5. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;168:115734. doi:10.1016/J.BIOPHA.2023.115734
6. Hussain MI, Farooq M, Syed QA. Nutritional and biological characteristics of the date palm fruit (*Phoenix dactylifera* L.) – A review. *Food Biosci. Elsevier Ltd*. 2020;34. doi:10.1016/j.fbio.2019.100509
7. Abdillah M, Khoirotun Nazilah NR, Agustina E, et al. *Identifikasi Senyawa Aktif Dalam Ekstrak Metanol Daging Buah Kurma Jenis Ajwa (Phoenix Dactylifera L.)*. 2017. <http://research-report.umm.ac.id/index.php/>
8. Assyfa, Nurcahyati S, Agustin AN, Yuniarsih N. Kandungan Antioksidan Pada Buah Kurma (*Phoenix Dactylifera* l) Dalam Formulasi Masker Peel-off. *Syntax Idea*. 2022;4(7):1167-1172.
9. Patil PB, Datir SK, Saudagar RB. A Review on Topical Gels as Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(3-s):989-994. doi:10.22270/JDDT.V9I3-S.2930
10. Fadilah NIM, Phang SJ, Kamaruzaman N, et al. Antioxidant Biomaterials in Cutaneous Wound Healing and Tissue Regeneration: A Critical Review. *Antioxidants*. 2023;12(4). doi:10.3390/antiox12040787
11. Santhi AAWK. Pengaruh gel ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) terhadap kepadatan kolagen pada penyembuhan pasca luka insisi gingiva tikus Wistar(*Rattus norvegicus*). 2023;11(1):1-14. http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBETUNGAN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTARI
12. Syaiful RA, Mazni Y, Prasetyo ML, Lalisang TJM. Surgical site infection after digestive surgery in a single tertiary hospital in indonesia: Six years of

- data. *Medical Journal of Indonesia*. 2020;29(3):310-315. doi:10.13181/mji.oa.192698
13. Anbar HS, Shehab NG, Yasin A, et al. The wound healing and hypoglycemic activates of date palm (*Phoenix dactylifera*) leaf extract and saponins in diabetic and normal rats. *PLoS One*. 2024;19(9):1-20. doi:10.1371/journal.pone.0308879
 14. Meer S, Akhtar N, Mahmood T, Igielska-Kalwat J. Efficacy of *Phoenix dactylifera* L. (Date Palm) creams on healthy skin. *Cosmetics*. 2017;4(2). doi:10.3390/cosmetics4020013
 15. Budiman H, Permatasari Y, Yunita I. *Formulasi Krim Antioksidan Ekstrak Buah Kurma (Phoenix Dactylifera L.) Dengan Variasi Konsentrasi Basis Krim*. *Jurnal Farmasindo*. 2019 Dec 30;3(2):5-10. Vol 3. 2019.
 16. Elhemeidy RMM, Lyrawati D., Widjanto E. Date Fruit Extract (*Phoenix dactylifera*, Ajwa) Modulates NK Cells and TNF- Alpha in DMBA-Induced Mammary Cancer Sprague-Dawley Rats. *J Trop Life Sci*. 2018;8(3):227-235. doi:10.11594/jtls.08.03.04
 17. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: Immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. Nature Publishing Group. 2017;13(7):399-409. doi:10.1038/nrrheum.2017.83
 18. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8(5). doi:10.3390/BIOMEDICINES8050101
 19. Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, et al. *Elevation of Serum Interleukin 6 Prior to Acute Phase Proteins on the Inflammation by Surgical Operation*. Vol 50. 1989.
 20. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16-34. doi:10.3109/08830185.2010.529976
 21. Heinrich PC, Castell J V, Andust T. *And the Acute Phase Response*. Vol 265. 1990.
 22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10). doi:10.1101/cshperspect.a016295
 23. Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:367-388. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132603
 24. Brábek J, Jakubek M, Vellieux F, et al. Interleukin-6: Molecule in the intersection of cancer, ageing and COVID-19. *Int J Mol Sci. MDPI AG*. 2020;21(21):1-25. doi:10.3390/ijms21217937
 25. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8(5). doi:10.3390/BIOMEDICINES8050101
 26. Monika P, Chandraprabha MN, Rangarajan A, Waiker PV, Chidambara Murthy KN. Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and

- Alternative Medicine. *Front Nutr. Frontiers Media S.A.* 2022;8. doi:10.3389/fnut.2021.791899
27. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8(5). doi:10.3390/BIOMEDICINES8050101
 28. Shams F, Moravvej H, Hosseinzadeh S, et al. Overexpression of VEGF in dermal fibroblast cells accelerates the angiogenesis and wound healing function: in vitro and in vivo studies. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-23304-8
 29. Birkenhauer E, Neethirajan S. A double-edged sword: The role of VEGF in wound repair and chemoattraction of opportunist pathogens. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7159-7172. doi:10.3390/ijms16047159
 30. Stanca Melincovici C, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2). <http://www.rjme.ro/>
 31. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the intracrine functions of vegf-a. *Biomolecules*. MDPI AG. 2021;11(1):1-13. doi:10.3390/biom11010128
 32. Parikh U, Masri L, Saravanan S, Li H, Miao Q, Balaji S. Role of cytokines and chemokines in wound healing. In: *Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes*. Elsevier; 2020:197-235. doi:10.1016/B978-0-12-816413-6.00011-3
 33. Haigh JJ. Role of VEGF in organogenesis. *Organogenesis*. Landes Bioscience. 2008;4(4):247-256. doi:10.4161/org.4.4.7415
 34. Nur Rosyid F, Dharmana E, Suwondo A, Seno KHNH. VEGF: structure, biological activities, regulations and roles in the healing of diabetic ulcers. *Int J Res Med Sci*. 2018;6(7):2184. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20182801
 35. Castillo MFR, Cohen A, Edberg D, et al. Vascular endothelial growth factor in bipolar depression: A potential biomarker for diagnosis and treatment outcome prediction. *Psychiatry Res*. 2020;284. doi:10.1016/j.psychres.2020.112781
 36. Wang Y, Zang QS, Liu Z, et al. Regulation of VEGF-induced endothelial cell migration by mitochondrial reactive oxygen species. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301:695-704. doi:10.1152/ajpcell.00322.2010.-Endothelial
 37. Wautier JL, Wautier MP. Vascular Permeability in Diseases. *Int J Mol Sci*. MDPI. 2022;23(7). doi:10.3390/ijms23073645
 38. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg. Thieme Medical Publishers, Inc.* 2021;35(3):141-144. doi:10.1055/s-0041-1731791
 39. Dalton SJ, Whiting CV, Bailey JR, Mitchell DC, Tarlton JF. Mechanisms of chronic skin ulceration linking lactate, transforming growth factor- β , vascular endothelial growth factor, collagen remodeling, collagen stability, and defective angiogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(4):958-968. doi:10.1038/sj.jid.5700651
 40. Kadri K, Malik AA, Hamza H, et al. Genetic diversity and structure of Tunisian and Indian date palm (*Phoenix dactylifera* and *sylvestris*) cultivars

- and genotypes revealed by AFLP markers. *Ecol Genet Genom.* 2024;33. doi:10.1016/j.egg.2024.100299
41. Hammadi H, Ali F. Molecular studies on the date palm (*Phoenix dactylifera* L.) a review. Published online 2020.
 42. Rahman H, Vikram P, Hammami Z, Singh RK. Recent advances in date palm genomics: A comprehensive review. *Front Genet. Frontiers Media S.A.* 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.959266
 43. Kadri K, Hedfi Y, Othmani A, Kerkni A, Elhoumaizi MA, Elsafy M. Evaluating morphological diversity in male date palm genotypes from Tunisia: insights from vegetative and reproductive descriptors for selection criteria. *Genet Resour Crop Evol.* Published online 2025. doi:10.1007/s10722-025-02371-6
 44. Saafi EB, Arem A El, Chahdoura H, et al. *Nutritional Properties, Aromatic Compounds and in Vitro Antioxidant Activity of Ten Date Palm Fruit (Phoenix Dactylifera L.) Varieties Grown in Tunisia. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, E18871. Vol 58. 2022.
 45. Himanshu, Kumar N, Khangwal I, Upadhyay A. Assessment of nutritional composition, phytochemical screening, antioxidant, and antibacterial activities of date palm (*Phoenix dactylifera*) seeds. *Discover Food.* 2024;4(1):151-. doi:10.1007/S44187-024-00234-0/TABLES/2
 46. Zarie AA, Hassan AB, Alshammari GM, et al. Date Industry by-Product: Date Seeds (*Phoenix dactylifera* L.) as Potential Natural Sources of Bioactive and Antioxidant Compounds. *Applied Sciences* 2023, Vol 13,. 2023;13(21). doi:10.3390/APP132111922
 47. Masmoudi-Allouche F, Touati S, Mnafigui K, et al. Phytochemical profile, antioxidant, antibacterial, antidiabetic and anti-obesity activities of fruits and pits from date palm (*Phoenix dactylifera* L.) grown in south of Tunisia. ~ 15 ~ *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.* 2016;5(3).
 48. Metoui M, Essid A, Bouzoumita A, Ferchichi A. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activity of Tunisian date palm seed. *Pol J Environ Stud.* 2019;28(1):267-274. doi:10.15244/pjoes/84918
 49. Abbassi R, Pontes MC, Dhibi S, et al. Antioxidant properties of date seeds extract (*Phoenix dactylifera* L.) in alloxan induced damage in rats. *Braz J Biol.* 2023;83. doi:10.1590/1519-6984.274405
 50. Karimi E, Dehghan P, Azizi-Soleiman F, Mohamadizadeh M. Date seed (*Phoenix dactylifera*) supplementation modulates oxidative DNA damage, lipid peroxidation, and cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes: A triple-blinded randomized placebo-controlled trial. *J Funct Foods.* 2024;117:106226. doi:10.1016/J.JFF.2024.106226
 51. Muñoz-Tebar N, Candela-Salvador L, Pérez-Álvarez JÁ, Lorenzo JM, Fernández-López J, Viuda-Martos M. Date (*Phoenix dactylifera* L. cv. Medjool) Seed Flour, a Potential Ingredient for the Food Industry: Effect of Particle Size on Its Chemical, Technological, and Functional Properties. *Plants (Basel).* 2024;13(3). doi:10.3390/PLANTS13030335
 52. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *European*

- Surgical Research.* S. Karger AG. 2017;58(1-2):81-94. doi:10.1159/000454919
53. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg. Thieme Medical Publishers, Inc.* 2021;35(3):141-144. doi:10.1055/s-0041-1731791
 54. Ly HT, Pham Nguyen MT, Nguyen TKO, Bui TPQ, Ke X, Le VM. Phytochemical Analysis and Wound-Healing Activity of Noni (*Morinda Citrifolia*) Leaf Extract. *J Herbs Spices Med Plants.* 2020;26(4):379-393. doi:10.1080/10496475.2020.1748159
 55. Martin P. *Wound Healing-Aiming for Perfect Skin Regeneration.* <http://science.sciencemag.org/>
 56. MacLeod AS, Mansbridge JN. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(2):65-78. doi:10.1089/wound.2014.0608
 57. Kumar T, Malik R, Zahrah Maqbool S. Herbal plant with potential of wound healing activity: a review article. *www.wjpps.com* |. 2015;12:333. doi:10.20959/wjpps20233-24260
 58. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery. Elsevier Ltd.* 2017;44:260-268. doi:10.1016/j.ijssu.2017.06.073
 59. Tampa M, Neagu M, Caruntu C, Constantin C, Georgescu SR. Skin Inflammation—A Cornerstone in Dermatological Conditions. *J Pers Med.* 2022;12(9):10-13. doi:10.3390/jpm12091370
 60. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J.* 2016;13:5-15. doi:10.1111/iwj.12623
 61. Soliman AM, Barreda DR. Acute Inflammation in Tissue Healing. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1). doi:10.3390/ijms24010641
 62. Hossain MR, Ansary TM, Komine M, Ohtsuki M. Diversified stimuli-induced inflammatory pathways cause skin pigmentation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8). doi:10.3390/ijms22083970
 63. Bennett MNT, Schultz PGS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *The American journal of surgery.* Published online 1993:74-81.
 64. Gurtner G, Wong VW. Wound healing: normal and abnormal. *Grabb and Smith's plastic surgery.* 2007;6:15-22.
 65. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. In: *Advances in Surgical and Medical Specialties.* Taylor and Francis; 2023:341-370. doi:10.1098/rsob.200223
 66. Kanno E, Tanno H, Masaki A, et al. Defect of interferon γ leads to impaired wound healing through prolonged neutrophilic inflammatory response and enhanced MMP-2 activation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22). doi:10.3390/ijms20225657

67. Krizanova O, Penesova A, Sokol J, Hokynkova A, Samadian A, Babula P. Signaling pathways in cutaneous wound healing. *Front Physiol. Frontiers Media S.A.* 2022;13. doi:10.3389/fphys.2022.1030851
68. 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
69. Ritsu M, Kawakami K, Kanno E, et al. Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery.* Preprint posted online 2017;(1):14-9.
70. Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia.* 2016;91(5):614-620. doi:10.1590/abd1806-4841.20164741
71. Attala D, Insyira H, Maulida TN, Alianti DP. Review : Bioaktivitas dari Kurma (*Phoenix dactylifera* L .). 2022;5(2):63-76.
72. Anbar HS, Shehab NG, Yasin A, et al. The wound healing and hypoglycemic activates of date palm (*Phoenix dactylifera*) leaf extract and saponins in diabetic and normal rats. *PLoS One.* 2024;19(9). doi:10.1371/journal.pone.0308879
73. Wang JY, Yuan Y, Chen XJ, et al. Extract from *Eucommia ulmoides* Oliv. ameliorates arthritis via regulation of inflammation, synoviocyte proliferation and osteoclastogenesis in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol.* 2016;194:609-616. doi:10.1016/j.jep.2016.10.038
74. MacLeod AS, Mansbridge JN. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(2):65-78. doi:10.1089/wound.2014.0608
75. Deng X, Gould M, Ali MA. A review of current advancements for wound healing: Biomaterial applications and medical devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater. John Wiley and Sons Inc.* 2022;110(11):2542-2573. doi:10.1002/jbm.b.35086
76. 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.* Published online February 28, 2018:19-23. doi:10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4
77. Iqra Anugrah, Hambali S, Syamsu RF, Bamahry A, Murfat Z. Perbandingan Kandungan Antioksidan Senyawa β -Karoten Golongan Karotenoid pada Kurma Ajwa (Madinah), Kurma Sukari (Mesir), Kurma Medjool (Palestina), Kurma Khalas (Dubai), dan Kurma Golden Valley (Mesir). *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran.* 2022;2(9):612-618. doi:10.33096/fmj.v2i9.116
78. Zhang W, Chen L, Xiong Y, et al. Antioxidant Therapy and Antioxidant-Related Bionanomaterials in Diabetic Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol. Frontiers Media S.A.* 2021;9. doi:10.3389/fbioe.2021.707479
79. Kurahashi T, Fujii J. Roles of antioxidative enzymes in wound healing. *J Dev Biol. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2015;3(2):57-70. doi:10.3390/jdb3020057

80. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines*. 2020;8(5):101. doi:10.3390/BIOMEDICINES8050101
81. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2016 73:20. 2016;73(20):3861-3885. doi:10.1007/s00018-016-2268-0
82. Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Wound Healing Phases. *StatPearls*. Published online June 12, 2023. Accessed February 3, 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/>
83. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg*. 2017;44:260-268. doi:10.1016/J.IJSU.2017.06.073
84. Trinh XT, Long N Van, Van Anh LT, et al. A Comprehensive Review of Natural Compounds for Wound Healing: Targeting Bioactivity Perspective. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9573. doi:10.3390/IJMS23179573/S1
85. Moslemi E, Dehghan P, Khani M. The effect of date seed (*Phoenix dactylifera*) supplementation on inflammation, oxidative stress biomarkers, and performance in active people: A blinded randomized controlled trial protocol. *Contemp Clin Trials Commun*. 2022;28. doi:10.1016/J.CONCTC.2022.100951
86. Saryono, Warsinah, Isworo A, Sarmoko. Anti-inflammatory activity of date palm seed by downregulating interleukin-1 β , TGF- β , cyclooxygenase-1 and -2: A study among middle age women. *Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ*. 2020;28(8):1014. doi:10.1016/J.JSPS.2020.06.024
87. Khalifa I, Aldhafiri FK. Immunomodulatory Effects of Spherical Date Seed Pills Industrially Fabricated on RAW264.7 Cells. *Foods* 2023, Vol 12,. 2023;12(4). doi:10.3390/FOODS12040784
88. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(10):647. doi:10.1089/WOUND.2013.0517
89. Li X, Li C, Zhang W, Wang Y, Qian P, Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):239. doi:10.1038/S41392-023-01502-8
90. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(10):647. doi:10.1089/WOUND.2013.0517
91. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A016295
92. Nauta TD, van Hinsbergh VWM, Koolwijk P. Hypoxic Signaling During Tissue Repair and Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences* 2014, Vol 15, Pages 19791-19815. 2014;15(11):19791-19815. doi:10.3390/IJMS151119791
93. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(5):390. doi:10.1089/WOUND.2013.0520

94. Anbar HS, Shehab NG, Yasin A, et al. The wound healing and hypoglycemic activates of date palm (*Phoenix dactylifera*) leaf extract and saponins in diabetic and normal rats. *PLoS One*. 2024;19(9):e0308879. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0308879
95. Wilgus TA, Dipietro LA. Complex roles for VEGF in dermal wound healing. *J Invest Dermatol*. 2011;132(2):493. doi:10.1038/JID.2011.343

