

**PENGARUH PEMBERIAN SERUM EKSTRAK BUAH
KIWI (*Actinidia deliciosa*) TERHADAP KADAR MMP-9
DAN IL-6**

**(Studi Eksperimental *In Vivo* pada Mencit BALB/c yang Dipapar
UVB Subkronis)**

TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedis

**Diyanti Novitasari
MBK 2424010505**

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

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN SERUM EKSTRAK KIWI TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-9* (MMP-9) DAN *INTERLEUKIN-6* (IL-6) (Studi Eksperimental *In Vivo* pada Mencit BALB/c yang Terpapar UVB Subkronis)

Disusun oleh:

Diyanti Novitasari

MBK2424010505

Akan dipertahankan di depan Tim Penguji Pada Februari 2026 dan dinyatakan
telah memenuhi syarat untuk diterima

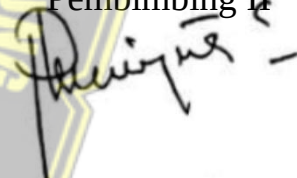
Menyetujui :

Pembimbing I



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

Pembimbing II



Prof. Dr. dr. Prasetyowati Subhan, Sp. DVE.
Subsp. DKE.FINSDV.FAADV
NIK. 130530279

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis
Fakultas Kedokteran Unissula

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

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 / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Februari 2026

Yang menyatakan,

Diyanti Novitasari



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Diyanti Novitasari
Tempat, tanggal lahir : Palembang, 13 Maret 1981
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN : SDN 2 banyuasin sumatera selatan
2. SMPN : SMPN 15 palembang
3. SMA : SMA Sriguna palembang
4. S1 : Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati Lampung
5. Profesi Dokter FK : Universitas Malahayati Lampung
6. Magister Administrasi Rumah Sakit: Universitas Respati Jakarta Tahun 2014
7. Magister Biomedis FK Unissula : Tahun 2024-sekarang

C. Riwayat Keluarga

Nama Suami : Dr.Eka thano mutiara, SE.AK.S.H.M.Si.M.H

Nama Anak : جامعته سلطان أبجوج الإسلامية

- 1.Gadiza Azzahra Thano
- 2.Moehammad Hoesin El rafif Thano
- 3.Moehammad.Ruhullah Adipati Thano

KATA PENGANTAR



Dengan memanjatkan Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala Rahmat dan Karunianya pada penulis, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul: **PENGARUH PEMBERIAN SERUM EKSTRAK KIWI TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) DAN INTERLEUKIN-6 (IL-6)***. Tesis ditulis dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Magister (S.2) Ilmu Biomedis di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

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

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M. Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan Magister Biomedis.
2. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis Universitas Islam Sultan Agung Semarang, yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pemikirannya untuk memberi masukan pada

tesis ini.

4. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku pembimbing I dalam penelitian yang bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis selama proses penulisan thesis.
5. Prof. Dr. dr. Prasetyowati Subhan, Sp. DVE. Subsp. DKE. FINSADV. FAADV selaku pembimbing II dalam penelitian yang bersedia meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis selama proses penulisan thesis
6. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS, selaku Penguji I, yang telah memberikan penilaian kritis, perspektif ilmiah, dan arahan metodologis yang komprehensif, sehingga tesis ini dapat tersusun dengan lebih sistematis dan memiliki landasan ilmiah yang lebih kuat.
7. Dr. Suparmi, S.Si., M.Si., selaku Penguji II, yang telah memberikan saran, kritik, dan masukan yang konstruktif, sehingga penulis memperoleh wawasan baru sekaligus peningkatan signifikan dalam kualitas ilmiah tesis ini.
8. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes., PAK (K), selaku Penguji III, yang telah memberikan perhatian, evaluasi, dan masukan mendalam terhadap tesis ini, sehingga membantu penulis dalam mempertajam analisis serta meningkatkan keilmiahan penelitian.
9. Seluruh tenaga pendidik dan staff administrasi di Magister Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang secara langsung atau tidak langsung telah memberi bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan tesis.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan

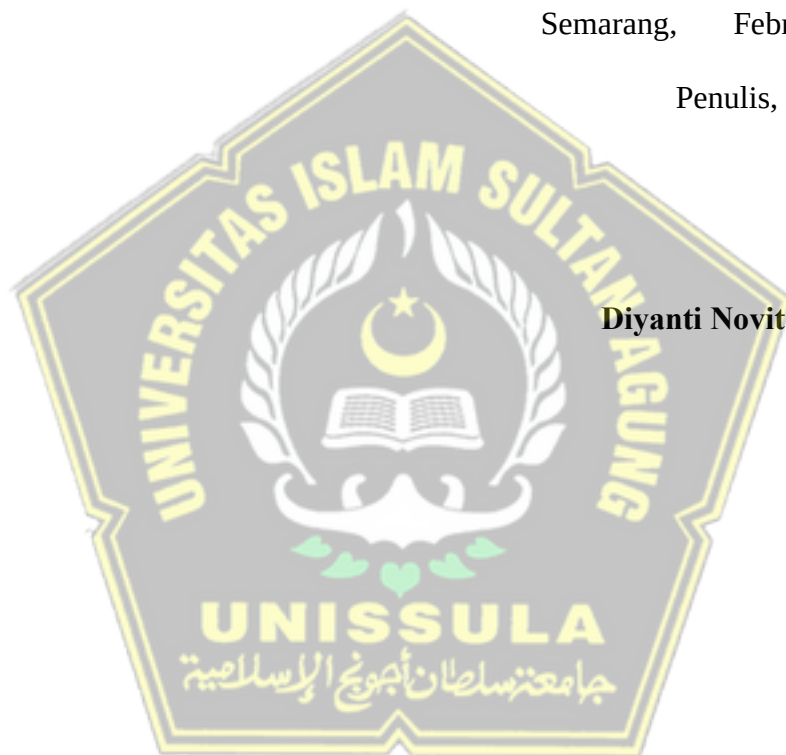
bantuan dalam penyusunan tesis ini, terimakasih atas dukungannya.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan penelitian ini. Oleh karena itu, saran-saran yang membangun dari manapun akan diterima dengan terbuka. Harapan penulis semoga penelitian ini bermanfaat untuk berbagai pihak. Aamiin yaa rabbal alamin.

Semarang, Februari 2026

Penulis,

Diyanti Novitasari



ABSTRAK

Latar Belakang: Paparan UVB subkronis dapat memicu kerusakan kulit melalui peningkatan inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler, yang ditandai oleh peningkatan kadar MMP-9 dan IL-6. Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) mengandung senyawa bioaktif seperti vitamin C, polifenol, flavonoid, dan karotenoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh serum ekstrak kiwi terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada kulit mencit BALB/c yang terpapar UVB subkronis.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group*. Sebanyak 30 ekor mencit BALB/c dibagi secara acak menjadi enam kelompok: kelompok sehat (K1), kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3), dan kelompok yang diberikan serum ekstrak kiwi dengan konsentrasi 2,5% (K4), 5% (K5), dan 10% (K6). Setiap kelompok diberikan perlakuan serum sesuai dosisnya, kemudian dipaparkan UVB subkronis (390 mJ/cm², tiga kali per minggu) selama 14 hari. Pada hari ke-15, jaringan kulit diambil untuk pengukuran kadar MMP-9 dan IL-6 menggunakan metode ELISA.

Hasil: Pemberian serum ekstrak kiwi dosis 2,5–10% menunjukkan variasi kadar MMP-9 dan IL-6 antar kelompok, namun tidak memberikan perbedaan yang signifikan secara statistik dibandingkan kontrol (MMP-9: $p=0,198$; IL-6: $p=0,541$). Secara deskriptif, kadar MMP-9 terendah ditemukan pada kelompok serum kiwi 5% (K5), sedangkan kadar IL-6 terendah pada kelompok serum kiwi 10% (K6).

Kesimpulan: Pemberian serum ekstrak kiwi pada berbagai dosis (2,5–10%) tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada kulit mencit BALB/c yang terpapar UVB subkronis ($p>0,05$).

Kata Kunci: *Actinidia deliciosa*, kiwi, MMP-9, IL-6, UVB subkronis, anti inflamasi

ABSTRACT

Background: Subchronic UVB exposure can induce skin damage through increased inflammation and extracellular matrix degradation, characterized by elevated MMP-9 and IL-6. Kiwi fruit contains vitamin C, polyphenols, flavonoids, and carotenoids with antioxidant and anti-inflammatory activities. This study aimed to evaluate the effect of kiwi extract serum on MMP-9 and IL-6 levels in the skin of BALB/c mice exposed to subchronic UVB radiation.

Methods: This in vivo experimental study used a post-test only control group design. 30 BALB/c mice were randomly divided into six groups: healthy control (K1), negative control (K2), positive control (K3), and groups treated with kiwi extract serum at concentrations of 2.5% (K4), 5% (K5), and 10% (K6). Each group received topical serum treatment followed by subchronic UVB exposure (390 mJ/cm², three times per week) for 14 days. On day 15, samples were collected to measure MMP-9 and IL-6 levels using the ELISA method.

Results: Administration of kiwi extract serum at doses of 2.5–10% showed variations in MMP-9 and IL-6 levels among groups but did not result in statistically significant differences compared with the control groups (MMP-9: $p=0.198$; IL-6: $p=0.541$). Descriptively, the lowest MMP-9 level was observed in the 5% kiwi serum group (K5), while the lowest IL-6 level was found in the 10% kiwi serum group (K6).

Conclusion: Kiwi extract serum at concentrations of 2.5–10% did not significantly affect MMP-9 and IL-6 levels in the skin of BALB/c mice exposed to subchronic UVB radiation ($p>0.05$).

Keywords: *Actinidia deliciosa*, kiwi, MMP-9, IL-6, subchronic UVB, anti-inflammatory.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
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	3
1.4 Originalitas Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	7
1.5.2 Manfaat Praktis	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 <i>Matrix Metalloproteinase-9</i> (MMP-9).....	9
2.1.1 Definisi dan Fungsi MMP-9	9
2.1.2 Regulasi MMP-9.....	11
2.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar MMP-9	12
2.2 IL-6 (Interleukin-6)	13
2.3 Buah Kiwi (<i>Actinidia deliciosa</i>).....	16
2.3.1 Klasifikasi Buah Kiwi.....	16
2.3.2 Kandungan dan Manfaat Buah Kiwi.....	16
2.3.3 Serum Ekstrak Buah Kiwi	21
2.4 Paparan UVB Subkronis	24
2.4.1 Definisi.....	24
2.4.2 Patofisiologi Paparan Sinar UVB Subkronis	24
2.4.3 Hubungan Antara Paparan UVB dengan MMP-9 dan IL-6.....	28
2.5 Hubungan Serum Ekstrak Kiwi dengan MMP-9 dan IL-6 dengan Paparan UVB.	32
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	36
3.1 Kerangka Teori.....	36
3.2 Kerangka Konsep	40
3.3 Hipotesis Penelitian.....	40
BAB IV METODE PENELITIAN	41

4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	41
4.2 Variabel Penelitian	43
4.2.1 Variabel Bebas	43
4.2.2 Variabel Terikat (<i>Dependent Variable</i>)	43
4.3 Definisi Operasional	43
4.3.1 Serum Ekstrak Kiwi (<i>Actinidia</i> sp.)	43
4.3.2 Kadar MMP-9	44
4.3.3 Kadar IL-6	44
4.4 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian	45
4.4.1 Subjek Penelitian	45
4.4.2 Sampel Penelitian	46
4.4.3 Besar Sampel	47
4.5 Alat dan Bahan	48
4.6 Perolehan Ethical Clearance	48
4.7 Cara Penelitian	48
4.7.1 Pembuatan Ekstrak Kiwi	49
4.7.2 Pembuatan Serum Ekstrak Kiwi	49
4.7.3 Perlakuan paparan UVB subkronis	53
4.7.4 Pengambilan Sampel Jaringan	54
4.7.5 Analisis Kuantitatif Kadar IL-6 dan MMP-9 dengan ELISA	54
4.8 Tempat dan Waktu Penelitian	57
4.9 Analisa Data	57
4.10 Alur Penelitian	59
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	60
5.1 Hasil Penelitian	60
5.1.1 Hasil Pemeriksaan Kadar MMP-9 pada Jaringan Kulit	61
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 pada Jaringan Kulit	63
5.1.3 Gambaran Makroskopis pada Kulit yang Terpapar UVB Subkronis Antar Kelompok	64
5.2 Pembahasan	68
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	75
6.1 Kesimpulan	75
6.2 Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN	83
1. <i>Ethical Clearance</i>	83
2. Sertifikat Ekstrak Kiwi	84
3. Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Perlakuan Mencit	90
4. Foto Makroskopis Hewan Coba	91
5. Dokumentasi Penelitian	99
6. Surat Keterangan Hasil ELISA Jaringan MMP-9 dan IL-6	100
7. Hasil SPSS	103

DAFTAR SINGKATAN

AP-1	<i>Activator Protein-1</i>
Apaf-1	<i>Apoptotic Protease Activating Factor-1</i>
APEE	<i>Actinidia polygama ethanol extract</i>
APWE	<i>Actinidia polygama water extract</i>
Bax	<i>Bcl-2 Associated X Protein</i>
Bcl-2	<i>B-cell Lymphoma 2</i>
BSA	<i>Bovine Serum Albumin</i>
BALB/c	<i>Strain mencit laboratorium (Mus musculus)</i>
CoA	<i>Certificate of Analysis</i>
CPD	<i>Cyclobutane Pyrimidine Dimers</i>
Cyto c	<i>Cytochrome c</i>
DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EEACP	<i>Ethanollic Extract of Actinidia chinensis Planch</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELN	<i>Elastin</i>
ERK	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
gp130	<i>Glycoprotein 130</i>
HAS2	<i>Hyaluronan Synthase 2</i>
HMGB1	<i>High Mobility Group Box 1</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
H ₂ O ₂	<i>Hydrogen Peroxide</i>
IKK	<i>IκB Kinase</i>
IL-1 β	<i>Interleukin-1 beta</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IM	<i>Intramuscular</i>
I κ B	<i>Inhibitor kappa B</i>
JAK/STAT3	<i>Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>

MED	<i>Minimal Erythema Dose</i>
MMP-1	<i>Matrix Metalloproteinase-1</i>
MMP-3	<i>Matrix Metalloproteinase-3</i>
MMP-9	<i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
MSDS	<i>Material Safety Data Sheet</i>
NF-κB	<i>Nuclear Factor-kappa B</i>
O ₂ ⁻	<i>Superoxide</i>
OD	<i>Optical Density</i>
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
REPL	<i>Read Eval Print Loop</i>
Riskesdas	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	<i>Superoxide Dismutase</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TGF-β/Smad	<i>Transforming Growth Factor-beta/Smad</i>
TIMP-1	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1</i>
TMB	<i>Tetramethylbenzidine</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
uPA	<i>Urokinase-type Plasminogen Activator</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>
UVA	<i>Ultraviolet A</i>
UVB	<i>Ultraviolet B</i>
UVC	<i>Ultraviolet C</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
OH	<i>Hydroxyl Radical</i>
6-4PP	<i>6-4 Photoproducts</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian	4
Tabel 4.1 Identitas Bahan Serum Kiwi (Dokumen MSDS dan Spesifikasi Produk Kiwi Extract GE0059).....	51
Tabel 4.2 Komposisi Serum Topikal Ekstrak Buah Kiwi	52
Tabel 5.1 Deskriptif Rata-rata Kadar MMP-9 dan Uji Kruskal-Wallis	61
Tabel 5.2 Deskriptif Rata-rata Kadar IL-6 dan Uji <i>One Way-ANOVA</i>	61



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Peran MMP dalam <i>Photoaging</i> ¹⁴	10
Gambar 2.2 Struktur kimia IL-6 ²¹	14
Gambar 2.3 Struktur Kimia Senyawa Lutein dan Zeaxanthin ²⁸	18
Gambar 2.4 Mekanisme Potensial Polifenol Dalam Menghambat Peradangan ³⁰	20
Gambar 2.5 Jalur Kerusakan Kulit Akibat <i>UV-Induced ROS</i> ⁴⁵	25
Gambar 2.6 Mekanisme <i>Photoaging</i> ⁴⁵	27
Gambar 3.1 Kerangka Teori	39
Gambar 3.2 Kerangka Konsep.....	40
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian.....	42
Gambar 4.2 Alur Penelitian	59
Gambar 5.1 Perbandingan Kadar MMP-9 antar Kelompok Perlakuan	595
Gambar 5.2 Perbandingan Kadar IL-6 antar Kelompok Perlakuan.....	597
Gambar 5.3 Gambaran Makroskopis Hari ke-0 (H0) dan Gambaran Makroskopis Kulit Terpapar UVB Subkronis pada Hari ke-14 Antar Kelompok Perlakuan (K1: Kelompok sehat, K2: Kontrol negatif, K3: Kontrol positif, K4: Serum Ekstrak Kiwi 2,5%, K5: Serum Ekstrak Kiwi 5%, K6: Serum Ekstrak Kiwi 10%)	66



DAFTAR LAMPIRAN

1.	<i>Ethical Clearance</i>	83
2.	Sertifikat Ekstrak Kiwi	84
3.	Alat dan Bahan yang Digunakan untuk Perlakuan Mencit.....	90
4.	Foto Makroskopis Hewan Coba.....	91
5.	Dokumentasi Penelitian	99
6.	Surat Keterangan Hasil ELISA Jaringan MMP-9 dan IL-6.....	100
7.	Hasil SPSS	103



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang berulang merupakan faktor lingkungan utama yang sulit dihindari dan berkontribusi signifikan terhadap terjadinya *photoaging*.¹ Paparan ini menyebabkan peningkatan stres oksidatif pada kulit melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang selanjutnya memicu respons inflamasi dan kerusakan jaringan dermis. Aktivasi jalur inflamasi akibat paparan UVB ditandai oleh peningkatan kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Interleukin-6* (IL-6), yang berperan langsung dalam degradasi kolagen dan peradangan kulit. Peningkatan kedua biomarker tersebut berkontribusi terhadap penurunan integritas struktural kulit dan percepatan proses penuaan akibat paparan UVB kronis.¹⁻³

Enzim proteolitik MMP-9 berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. Salah satu target utama MMP-9 adalah kolagen tipe IV yang merupakan komponen penting jaringan dermis. Peningkatan aktivitas MMP-9 dapat mempercepat kerusakan jaringan dan menurunkan elastisitas kulit. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam respons inflamasi terhadap stres oksidatif akibat paparan UVB. Peningkatan kadar IL-6 dapat menginduksi kadar MMP-9 melalui aktivasi jalur NF- κ B. Aktivasi jalur ini berkontribusi terhadap percepatan proses penuaan dini pada kulit.^{3,4} Kondisi tersebut menunjukkan perlunya agen topikal yang mampu menekan stres oksidatif dan respons inflamasi pada kulit yang terpapar UVB. Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) merupakan sumber alami

antioksidan yang kaya vitamin C, polifenol, flavonoid, dan karotenoid. Senyawa-senyawa tersebut berperan dalam menetralkan ROS serta berpotensi menurunkan kadar IL-6 dan MMP-9 pada kulit yang terpapar UVB.^{5,6}

Penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan ekstrak kiwi menurunkan kadar gen MMP-9 melalui penghambatan jalur MAPK dan NF- κ B.⁷ Pemberian ekstrak *Actinidia polygama* secara topikal menurunkan kadar IL-6 hingga 45 % pada model mencit tanpa bulu yang terpapar UVB.⁸ Dalam penelitian lainnya juga menemukan bahwa polifenol dalam kiwi muda meningkatkan kapasitas antioksidan sistemik dan melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif.⁹ Meskipun berbagai hasil tersebut menunjukkan efek protektif, penelitian yang secara simultan menilai pengaruh serum ekstrak kiwi terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada model kulit terpapar UVB masih terbatas, membuka ruang kebaruan ilmiah.

Serum ekstrak buah kiwi berpotensi menekan stres oksidatif, salah satu faktor utama pemicu inflamasi dan degradasi kolagen pada kulit, melalui regulasi jalur NF- κ B. Buah kiwi mengandung senyawa bioaktif seperti quercetin, katekin, dan asam askorbat yang berperan sebagai antioksidan, menangkap radikal bebas, serta menstabilkan matriks ekstraseluler dan kolagen kulit.^{5,9} Penggunaan serum dipilih karena memungkinkan penetrasi optimal ke lapisan epidermis, sehingga senyawa bioaktif dapat bekerja secara langsung pada kulit. Berdasarkan potensi tersebut, pemberian serum ekstrak buah kiwi dapat menjadi solusi biomedis untuk menekan stres oksidatif dan memperbaiki kesehatan kulit, sehingga layak diteliti lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian serum ekstrak kiwi dengan variasi dosis (2,5%, 5%, dan 10%) berpengaruh terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada kulit mencit BALB/c yang terpapar UVB secara subkronis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian serum ekstrak kiwi terhadap kadar IL-6 dan MMP-9 pada kulit mencit BALB/c yang dipapar UVB subkronis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan pengaruh paparan UVB terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada jaringan kulit mencit BALB/c yang diinduksi paparan UVB subkronis.
2. Membuktikan pemberian serum ekstrak kiwi dosis 2,5%, 5%, dan 10% dapat memengaruhi kadar MMP-9 pada mencit BALB/c yang terpapar UVB subkronis
3. Membuktikan pemberian serum ekstrak kiwi dosis 2,5%, 5%, dan 10% dapat memengaruhi kadar IL-6 pada mencit BALB/c yang terpapar UVB subkronis

4. Membandingkan kadar MMP-9 dan IL-6 antar kelompok sehat, kontrol negatif, dan perlakuan serum ekstrak kiwi (2,5%, 5%, 10%) pada mencit yang terpapar UVB subkronis.

1.4 Originalitas Penelitian

Tabel berikut menyajikan ringkasan penelitian terdahulu yang meneliti pengaruh ekstrak kiwi terhadap kerusakan kulit akibat paparan UVB:

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil Utama
Olga et al., 2025 ¹⁰	<i>Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Anti-UV Creams Enriched with Natural Extracts from Avocado, Apple, and Kiwi By-Products, with and Without Nanobubbles</i>	<i>In vitro</i> aktivitas antioksidan (FRAP), SPF, penetrasi ATR-FTIR, dan sifat antiplatelet	Ekstrak buah meningkatkan kapasitas antioksidan hingga 250% dibandingkan dasar; SPF meningkat setelah penyimpanan. Senyawa dalam kiwi (vitamin, polifenol, antioksidan) diduga berperan dalam memperkuat barier kulit dan mengatur respon inflamasi akibat UV.
Jung et al., 2024 ¹¹	<i>Actinidia chinensis Planch Ameliorates Photoaging in UVB-Irradiated NIH-3T3 Cells and SKH-1 Hairless Mice by Controlling the Reactive Oxygen Species/AKT Pathway</i>	<i>In vitro</i>	EEACP efektif mengurangi kerutan, penebalan epidermis, dan degradasi kolagen akibat UVB dengan memulihkan ekspresi procollagen tipe I dan menghambat MMP-1a. EEACP juga menekan produksi ROS berlebih dan aktivasi jalur AKT sehingga berpotensi sebagai agen anti-aging alami.
Deng et al., 2024 ⁹	<i>Comparison of Protective Effects of Polyphenol-Enriched Extracts from Thinned Immature Kiwi Fruits and Mature Kiwifruits</i>	<i>In vitro</i>	Ekstrak Tiny Immature Kiwi (TIK) memiliki kandungan fenolik dan flavonoid tinggi, menunjukkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dengan menurunkan IL-6, IL-1 β ,

	<i>against Alcoholic Liver Disease in Mice</i>		dan TNF- α serta memberikan efek hepatoprotektif pada mencit.
Ferrara et al., 2024 ¹²	<i>Combined Exposure to UV and PM Affect Skin Oxinflammatory Responses and It Is Prevented by Antioxidant Mix Topical Application</i>	Studi klinis	Aplikasi topikal campuran antioksidan terbukti mencegah respons peradangan oksidatif (oxinflammatory) pada kulit akibat paparan kombinasi sinar UV dan polusi partikel.
Kim et al., 2023 ⁸	<i>Effect of Actinidia polygama Ethanol Extract (APEE) or Water Extract (APWE) on Wrinkle Formation in UVB-Irradiated Hairless Mice</i>	<i>In vivo</i>	APEE dan APWE meningkatkan elastisitas kulit serta menurunkan pembentukan keriput, hiperplasia epidermis, dan kadar MMP-1, MMP-3, serta MMP-9 pada kulit mencit yang dipapar UVB.
Lee et al., 2022 ⁷	<i>Actinidia polygama Water Extract Protects UVB-Induced Photoaging via MAPK/AP-1 and TGFβ-Smad Pathway Regulation</i>	<i>In vitro</i> dan <i>in vivo</i>	APWE (PB203) menekan pembentukan ROS akibat UVB, mengurangi fosforilasi jalur MAPK, dan menghambat aktivasi AP-1, sehingga mencegah kerusakan kulit dan fotoaging.
D'Eliseo et al., 2019 ⁶	<i>In Vitro Studies on Anti-inflammatory Activities of Kiwifruit Peel Extract in Human THP-1 Monocytes</i>	<i>In vitro</i>	Ekstrak kulit kiwi mengandung prosianidin hingga 92% b/b dan secara signifikan menghambat produksi IL-6, IL-1 β , TNF- α , HMGB1, serta granzyme B dengan aktivitas inhibisi 60–81%.
McDaniel et al., 2019 ¹³	<i>Evaluation of the Antioxidant Capacity and Protective Effects of a Comprehensive Topical Antioxidant</i>	<i>In vitro</i> pada eksplan kulit manusia dan studi klinis	Serum topikal antioksidan efektif melindungi kulit dari stres oksidatif akibat radiasi UVA/UVB serta mengurangi kerusakan kulit akibat paparan sinar matahari.

Penelitian mengenai efek protektif ekstrak buah kiwi terhadap kerusakan kulit akibat paparan sinar UV telah banyak dilakukan, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, terutama berfokus pada mekanisme *antioksidan*, *anti-inflamasi*, dan anti-

penuaan kulit melalui jalur *oksidatif* dan *sitokin proinflamasi*. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *ekstrak Actinidia polygama* dan *Actinidia chinensis* efektif menurunkan produksi ROS, menekan fosforilasi jalur MAPK dan AKT, menghambat aktivasi AP-1, serta menurunkan kadar MMP-1 dan MMP-3 pada kulit mencit BALB/c yang terpapar UVB, sehingga meningkatkan elastisitas kulit dan mengurangi keriput.^{7,8,11} Selain itu, penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak kulit kiwi mengandung procyanidin tinggi yang mampu menekan *sitokin pro-inflamasi* seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α secara signifikan, serta menghambat sinyal bahaya HMGB1.⁶ Studi klinis juga memperkuat bukti bahwa kombinasi antioksidan topikal dari kiwi dapat mencegah *respons oksidatif* dan *inflamasi* pada kulit akibat paparan sinar UV dan polusi.^{12,13}

Meskipun penelitian terdahulu menunjukkan potensi *anti-inflamasi* dan anti-penuaan kulit dari kiwi, penelitian yang mengevaluasi efek serum ekstrak kiwi secara *dosis-respons* terhadap *biomarker* spesifik kerusakan kulit akibat UVB subkronis, yaitu MMP-9 dan IL-6, masih sangat terbatas. Kadar MMP-9 sebagai indikator degradasi *matriks ekstraseluler* dan IL-6 sebagai indikator respon inflamasi merupakan parameter penting dalam menilai efektivitas perlindungan kulit terhadap stres oksidatif dan inflamasi akibat UVB.

Penelitian ini memiliki originalitas pada beberapa aspek penting. Pertama, penelitian menggunakan model *in vivo* subkronis pada mencit BALB/c untuk meniru paparan UVB berulang, sehingga lebih mendekati kondisi fisiologis kulit manusia dibandingkan paparan akut. Selain itu, penelitian ini melakukan evaluasi dosis-respons serum ekstrak kiwi pada konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%, yang

memungkinkan penentuan dosis optimal dalam menurunkan kadar MMP-9 dan IL-6. Fokus terhadap biomarker spesifik MMP-9 dan IL-6 memberikan data empiris kuantitatif mengenai efek anti-inflamasi dan sifat protektif serum ekstrak kiwi terhadap kerusakan kulit akibat UVB subkronis. Penelitian ini selanjutnya menerapkan pendekatan eksperimental *in vivo*, sehingga memungkinkan integrasi data histologis, imunohistokimia, dan analisis biomarker secara bersamaan untuk memahami mekanisme kerja serum ekstrak kiwi secara lebih komprehensif.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini tidak hanya menambah bukti ilmiah tentang potensi antioksidan dan anti-inflamasi kiwi, tetapi juga memberikan dasar kuantitatif untuk pengembangan produk bioaktif serum berbasis kiwi yang dapat digunakan sebagai agen protektif kulit terhadap paparan UVB. Originalitas penelitian terletak pada kombinasi evaluasi dosis-respons, model *in vivo* subkronis, dan pengukuran biomarker spesifik, yang secara sistematis belum banyak diteliti sebelumnya.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi berarti bagi kemajuan ilmu dermatologi modern dengan mengonfirmasi mekanisme molekuler ekstrak kiwi sebagai modulator biomarker inflamasi *Interleukin-6* (IL-6) dan degradasi *matriks ekstraseluler* (MMP-9) pada model *photoaging*. Temuan ini tidak hanya memperkuat validasi saintifik mengenai potensi antioksidan polifenol dalam menekan kerusakan kulit akibat radiasi UVB, tetapi juga menyediakan

protokol terstandarisasi untuk pengujian efikasi senyawa alamiah dalam studi dermatologi eksperimental lebih lanjut.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong pemanfaatan buah kiwi sebagai serum untuk mencegah *photoaging* akibat paparan UVB. Penelitian ini diharapkan menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan produk topikal alami yang efektif dan aman.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

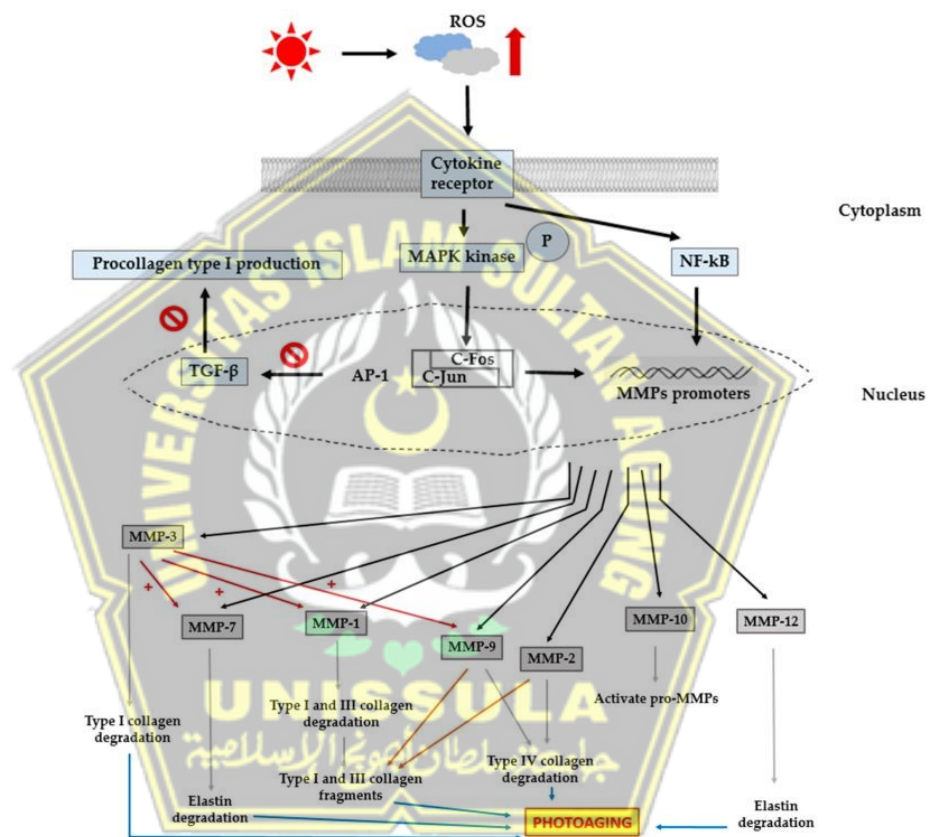
2.1 *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9)

2.1.1 Definisi dan Fungsi MMP-9

MMP-9 (*Matrix Metalloproteinase-9*) merupakan salah satu enzim dari keluarga matrix metalloproteinases (MMPs). Kelompok enzim ini termasuk protease yang bergantung pada ion seng (*zinc-dependent endopeptidase*). Peran utama MMP-9 adalah mendegradasi komponen matriks ekstraseluler. Target utama enzim ini adalah kolagen tipe IV yang merupakan komponen struktural utama membran basal kulit. Secara fisiologis, MMP-9 berfungsi dalam proses *remodeling* jaringan, migrasi sel, serta penyembuhan luka. Namun, aktivasi MMP-9 yang berlebihan dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen, yang berujung pada kerusakan struktur dermis dan penurunan elastisitas kulit.¹⁴

Mekanisme aktivasi dan fungsi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) bersifat kompleks dan dikendalikan oleh berbagai sinyal seluler serta kondisi mikro lingkungan jaringan. Salah satu pemicu utama aktivasi MMP-9 adalah paparan sinar ultraviolet B (UVB), yang memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dalam jumlah berlebihan. ROS berperan sebagai mediator penting yang menstimulasi aktivasi jalur *mitogen activated protein kinase* (MAPK), terutama p38 dan *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), dan jalur *nuclear factor-kappa B* (NF-κB). Aktivasi jalur tersebut berujung pada regulasi

transkripsi MMP, yang selanjutnya menyebabkan degradasi kolagen dan elastin sehingga memicu terjadinya fotoaging. Selain degradasi kolagen dan elastin, aktivator protein-1 (AP-1) juga menghambat jalur sinyal *transforming growth factor beta* (TGF- β), yang mengakibatkan penurunan sintesis prokolagen (Gambar 2.1).^{14,15}



Gambar 2.1 Peran MMP dalam *Photoaging*¹⁴

ROS dapat mengaktifkan pro-MMP-9 secara langsung, selain memengaruhi regulasi transkripsinya. Proses ini terjadi melalui *oksidasi residu sistein* pada domain *pro-peptida*, yang mengubah konformasi enzim menjadi bentuk aktifnya. Aktivasi oksidatif tersebut memungkinkan MMP-9 menjalankan aktivitas *proteolitik* tanpa keterlibatan enzim aktivator lain.

Dengan demikian, peran ROS tidak hanya bersifat sebagai sinyal transduksi, tetapi juga sebagai katalisator molekuler yang secara langsung memicu degradasi matriks ekstraseluler melalui aktivasi MMP-9, menjadikannya faktor kunci dalam proses fotopenuaan kulit akibat paparan UVB.¹⁵

2.1.2 Regulasi MMP-9

Aktivitas *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) tidak hanya dipengaruhi oleh stres oksidatif, tetapi juga secara signifikan dimodulasi oleh *sitokin inflamasi*, terutama *Interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Kedua sitokin ini mengaktifasi jalur sinyal *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), yang berperan langsung dalam peningkatan kadar gen MMP-9. Mekanisme tersebut memperkuat proses degradasi matriks ekstraseluler dalam kondisi inflamasi kronis maupun setelah paparan UVB, sehingga mempercepat terjadinya penuaan kulit dan kerusakan jaringan dermis.¹⁵

Namun demikian, aktivitas MMP-9 dikendalikan oleh mekanisme penghambatan alami melalui keberadaan *tissue inhibitor of metalloproteinases-1* (TIMP-1). Molekul TIMP-1 berikatan secara *non-kovalen* dengan MMP-9 dan secara efektif menekan aktivitas proteolitiknya. Dalam kondisi paparan UVB, kadar TIMP-1 cenderung menurun, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara MMP-9 dan inhibitorynya. Ketidakseimbangan ini menimbulkan peningkatan aktivitas MMP-9 secara berlebihan dan tidak terkendali, sehingga memperparah kerusakan jaringan dermis dan mempercepat proses fotopenuaan kulit.¹⁵

Aktivasi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) dapat terjadi melalui *kaskade proteolitik* yang melibatkan enzim lain, seperti *matrix metalloproteinase-3* (MMP-3) dan *urokinase-type plasminogen activator* (uPA), yang secara sinergis berperan dalam regulasi degradasi *matriks ekstraseluler*. Proses ini memperkuat efek destruktif MMP-9 terhadap jaringan dengan meningkatkan kemampuannya memecah komponen penting matriks ekstraseluler, termasuk kolagen dan elastin. Keterlibatan MMP-9 dalam kaskade ini menunjukkan bahwa enzim tersebut bukan bekerja secara terpisah, melainkan menjadi bagian dari jaringan regulasi proteolitik yang kompleks dan saling berhubungan, yang memainkan peran sentral dalam patogenesis kerusakan kulit akibat paparan UVB.¹⁵

2.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar MMP-9

Kadar MMP-9 ditentukan oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, biologis, inflamasi, serta kondisi lingkungan dan gaya hidup. Secara biologis, usia dan jenis penyakit memengaruhi kadar MMP-9, di mana pada pria sehat kadar MMP-9 serum cenderung menurun seiring bertambahnya usia, namun dapat meningkat kembali apabila terdapat faktor risiko kardiovaskular seperti merokok.¹⁶ Selain itu, polimorfisme pada gen MMP-9 yang berperan penting dalam mengatur aktivitas transkripsi dan ekspresi mRNA MMP-9, sehingga individu dengan alel tertentu menunjukkan kadar MMP-9 serum yang lebih tinggi serta kerentanan terhadap berbagai penyakit, termasuk gangguan neurologis.¹⁷ Aktivasi jalur pensinyalan seluler seperti NF- κ B, AP-1, STAT3, p38, JNK, dan Smad3, serta keterlibatan ko-aktivator histon, turut

meningkatkan transkripsi MMP-9, sedangkan aktivasi AMPK diketahui menekan kadar MMP-9 melalui inhibisi jalur NF- κ B.¹⁸

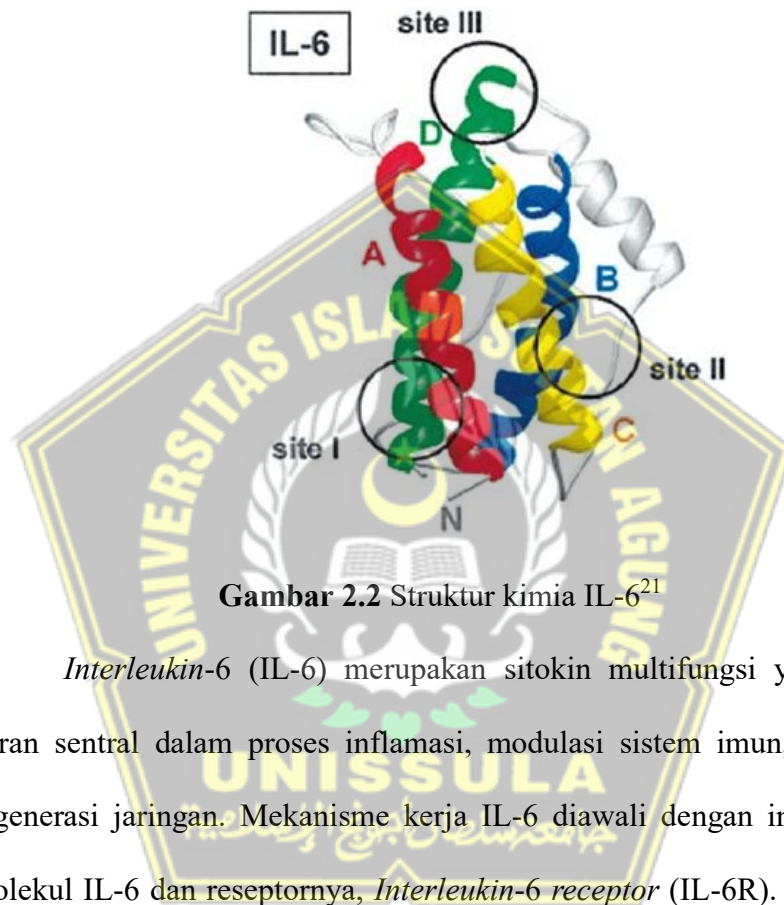
Faktor inflamasi merupakan determinan utama peningkatan kadar MMP-9. Berbagai sitokin proinflamasi, seperti *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β), secara kuat menginduksi kadar MMP-9 pada berbagai tipe sel, termasuk sel epitel dan sel inflamasi.¹⁹ Kondisi infeksi dan peradangan kronik secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan kadar MMP-9 sirkulasi. Selain itu, faktor psikososial juga berkontribusi terhadap regulasi MMP-9, di mana kondisi seperti depresi dan kelelahan vital dilaporkan berkorelasi dengan peningkatan kadar MMP-9 plasma, bahkan pada individu yang secara klinis tampak sehat.²⁰

Gaya hidup dan kondisi metabolik berperan penting dalam memodulasi kadar MMP-9 melalui mekanisme inflamasi sistemik. Merokok merupakan faktor yang secara konsisten meningkatkan kadar MMP-9 serum. Selain faktor intrinsik dan lingkungan, kadar MMP-9 juga dipengaruhi oleh intervensi farmakologis dan hormonal.¹⁶

2.2 IL-6 (Interleukin-6)

Interleukin-6 (IL-6) merupakan *sitokin pleiotropik* yang berperan penting sebagai mediator utama proses inflamasi sekaligus *imunomodulator* dalam sistem pertahanan tubuh. Struktur kimia IL-6 dapat dilihat pada Gambar 2.2. Molekul ini disintesis oleh berbagai jenis sel, termasuk keratinosit, makrofag, fibroblas, serta sel-sel imun lain, sebagai respons terhadap berbagai bentuk *stres fisiologis* seperti paparan sinar ultraviolet B (UVB), infeksi

mikroba, maupun kerusakan jaringan. Melalui mekanisme ini, IL-6 berperan penting dalam mengatur komunikasi antar sel selama fase inflamasi dan regeneratif, menjadikannya komponen sentral dalam respons biologis kulit terhadap rangsangan eksternal maupun gangguan homeostasis jaringan.²¹



Gambar 2.2 Struktur kimia IL-6²¹

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin multifungsi yang memiliki peran sentral dalam proses inflamasi, modulasi sistem imun, dan regulasi regenerasi jaringan. Mekanisme kerja IL-6 diawali dengan interaksi antara molekul IL-6 dan reseptornya, *Interleukin-6 receptor* (IL-6R). Kompleks IL-6/IL-6R kemudian berasosiasi dengan *glikoprotein transmembran* gp130, yang memicu aktivasi jalur sinyal *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3* (JAK/STAT3). Aktivasi ini menyebabkan fosforilasi STAT3, yang selanjutnya berpindah ke inti sel untuk menginduksi transkripsi gen-gen yang berperan dalam proses inflamasi, termasuk gen pengkode sitokin proinflamasi dan protein fase akut yang menjadi penanda respon imun tubuh.²²

Interleukin-6 meningkatkan respons inflamasi dengan merangsang produksi sitokin lain, yaitu faktor nekrosis tumor- α dan *interleukin-1 β* . Aktivitas ini dimediasi oleh jalur sinyal *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), yang menginduksi kadar gen-gen inflamasi secara berulang dan berkelanjutan. Proses tersebut membentuk mekanisme umpan balik positif yang memperpanjang respon inflamasi, terutama pada jaringan yang mengalami stres oksidatif akibat paparan UVB. Lingkaran inflamasi ini menjadi salah satu penyebab utama terjadinya disfungsi seluler dan penuaan jaringan kulit.²³

Keterkaitan IL-6 dengan MMP-9 juga menjadi aspek penting dalam patogenesis kerusakan kulit. Dalam kondisi inflamasi, peningkatan kadar IL-6 terbukti mampu menginduksi kadar MMP-9 melalui aktivasi jalur NF- κ B. Peningkatan aktivitas MMP-9 ini mempercepat degradasi matriks ekstraseluler, terutama terhadap komponen utama seperti kolagen dan elastin. Proses tersebut mengakibatkan berkurangnya integritas struktural kulit, munculnya kerutan, serta percepatan proses penuaan kulit akibat paparan UVB.²⁴

Mekanisme IL-6 dipengaruhi secara signifikan oleh kondisi stres oksidatif. Paparan UVB yang ROS merangsang peningkatan kadar IL-6 melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. Hubungan ini bersifat timbal balik yaitu ROS meningkatkan produksi IL-6, sementara IL-6 memperburuk stres oksidatif dengan merangsang pelepasan sitokin proinflamasi lain dan peningkatan MMP-9. Sinergi antara ROS, IL-6, dan MMP-9 menciptakan

siklus patofisiologis yang mempercepat kerusakan jaringan dermis dan memperparah proses penuaan kulit akibat radiasi ultraviolet.²⁵

2.3 Buah Kiwi (*Actinidia deliciosa*)

2.3.1 Klasifikasi Buah Kiwi

Buah kiwi, yang secara botani diklasifikasikan sebagai *Actinidia deliciosa* untuk varietas hijau, merupakan tanaman asli Tiongkok yang kini telah dibudidayakan secara luas di berbagai negara, termasuk Selandia Baru, Italia, dan sejumlah wilayah beriklim sedang lainnya. Varietas kiwi hijau memiliki daging berwarna hijau cerah dengan cita rasa asam-manis khas serta biji-biji hitam kecil yang tersebar merata, sedangkan varietas kiwi emas menampilkan daging berwarna kuning keemasan dengan rasa yang lebih manis dan tekstur yang lebih lembut.

Berikut klasifikasi buah kiwi:²⁶

Kingdom : Plantae

Divisio : Magnoliophyta (Angiospermae)

Classis : Magnoliopsida (Dicotyledonae)

Ordo : Ericales

Familia : Actinidiaceae

Genus : *Actinidia*

Spesies : *Actinidia deliciosa* (A.Chev.) C.F.Liang & A.R.Ferguson

2.3.2 Kandungan dan Manfaat Buah Kiwi

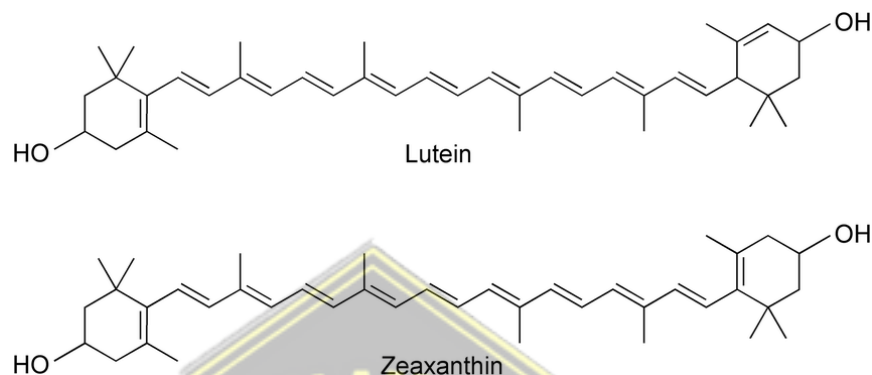
Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) termasuk salah satu sumber alami yang kaya senyawa bioaktif dan memiliki aktivitas *antioksidan* serta *antiinflamasi*

yang signifikan. Komponen utama dalam buah ini adalah vitamin, terutama vitamin C yang terdapat dalam kadar tinggi, berkisar antara 85–100 mg per 100 g buah jumlah ini bahkan melampaui kandungan vitamin C pada buah jeruk. Vitamin C berfungsi sebagai antioksidan kuat yang mampu menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) dan melindungi struktur seluler dari stres oksidatif. Selain itu, kandungan vitamin E dalam kiwi juga berperan penting dalam menjaga integritas membran sel melalui perlindungan lipid terhadap proses peroksidasi, sehingga memperkuat sistem pertahanan sel terhadap kerusakan oksidatif.²⁷

Kandungan vitamin pada kiwi diiringi oleh beragam senyawa polifenol yang tersebar luas, terutama pada kulit buah. Polifenol utama yang ditemukan adalah prosianidin yang mencapai sekitar 92% dari total kandungan polifenol kulit kiwi. Senyawa bioaktif lainnya, seperti flavonoid (*quercetin* dan *kaempferol*) serta antosianin khususnya yang banyak ditemukan pada varietas kiwi emas juga menunjukkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat. Kombinasi senyawa ini berkontribusi dalam menurunkan proses inflamasi jaringan serta memberikan perlindungan terhadap kerusakan akibat radikal bebas, menjadikan kiwi sebagai agen potensial dalam menjaga kesehatan kulit dan jaringan tubuh lainnya.²⁷

Buah kiwi mengandung *polifenol* dan *flavonoid* serta *pigmen karotenoid*, terutama *lutein* dan *zeaxanthin* (Gambar 2.3), yang menunjukkan afinitas tinggi terhadap jaringan kulit dan retina. Kedua pigmen ini berfungsi sebagai antioksidan lipofilik yang melindungi sel dari stres oksidatif yang diinduksi

oleh paparan sinar ultraviolet (UV). Peran protektif *karotenoid* tersebut memberikan potensi bagi kiwi sebagai agen pelindung kulit terhadap efek merusak dari radiasi UVB.²⁷



Gambar 2.3 Struktur Kimia Senyawa Lutein dan Zeaxanthin²⁸

Komponen lipid polar dalam kiwi terdiri atas fosfolipid dengan kadar tinggi asam lemak tak jenuh, terutama asam oleat (*omega*-9), serta memiliki rasio *omega*-6 terhadap *omega*-3 yang rendah. Komposisi lipid ini mendukung efek antitrombosis dan antiinflamasi, serta menjaga kestabilan dan fleksibilitas membran sel. Selain itu, buah kiwi juga kaya akan serat pangan yang bermanfaat bagi kesehatan sistem pencernaan, serta mengandung mineral esensial seperti kalium, magnesium, dan folat. Ketiga mineral tersebut berperan penting dalam mengatur tekanan darah, mendukung metabolisme energi, dan menunjang proses sintesis DNA, sehingga konsumsi kiwi memberikan manfaat sistemik yang luas bagi kesehatan tubuh.²⁷

Ekstrak buah kiwi memiliki potensi kuat sebagai agen antioksidan dan antiinflamasi yang bekerja melalui berbagai mekanisme molekuler yang saling berinteraksi. Salah satu mekanisme utamanya adalah kemampuannya

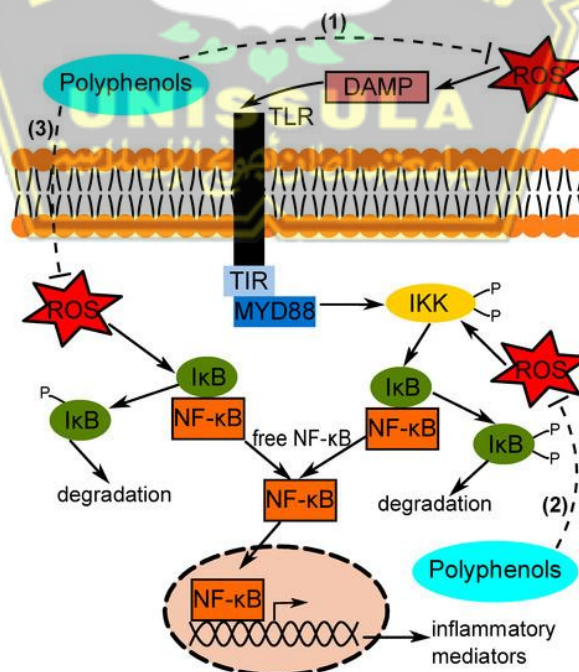
menetralkan ROS. Kandungan vitamin C dan polifenol dalam buah kiwi berperan sebagai penangkap (*scavenger*) ROS, sehingga mampu mencegah kerusakan biomolekul penting seperti DNA, lipid membran, serta protein struktural. Penurunan kadar ROS ini menghambat aktivasi jalur sinyal yang sensitif terhadap stres oksidatif, seperti *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor-kappa B* (NF-kB), yang keduanya berperan penting dalam mengatur proses inflamasi.⁵

Senyawa bioaktif dalam kiwi, seperti *antosianin* dan *prosianidin*, terbukti mampu menurunkan ROS sekaligus secara langsung menghambat translokasi faktor NF-kB ke dalam inti sel. Akibatnya, transkripsi gen-gen proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) dapat ditekan. Penghambatan terhadap jalur NF-kB ini menjadi mekanisme sentral dalam mereduksi respon inflamasi kronis dan mencegah kerusakan jaringan yang diinduksi oleh paparan UVB.⁶

Ekstrak kiwi juga memengaruhi jalur MAPK dengan menekan *fosforilasi* pada komponen utamanya, yaitu p38 dan *kinase N-terminal c-Jun*. Mekanisme ini menyebabkan penurunan aktivitas faktor transkripsi *activator protein-1* (AP-1), yang berperan sebagai pengatur utama kadar MMP-9. Dengan demikian, kiwi membantu menghambat degradasi matriks ekstraseluler, menjaga integritas jaringan kulit, serta memperlambat proses penuaan dini. Lebih lanjut, ekstrak kiwi juga dilaporkan dapat meningkatkan proses *autofagi seluler*, yaitu mekanisme alami tubuh dalam membersihkan komponen sel yang rusak akibat stres oksidatif.²⁹

Aktivasi *autofagi* ini mendukung pemeliharaan homeostasis sel kulit, meningkatkan ketahanan terhadap stres lingkungan, dan mempercepat proses regenerasi jaringan. Selain itu, kiwi juga diketahui mampu menekan sekresi berbagai sitokin proinflamasi, khususnya IL-6 dan TNF- α , sehingga memutus siklus inflamasi berulang yang merusak jaringan. Sinergi dari seluruh mekanisme tersebut menjadikan kiwi sebagai agen potensial dalam melindungi kulit dari kerusakan yang disebabkan oleh inflamasi dan paparan sinar ultraviolet.⁶

Gambar 2.4 menggambarkan bahwa senyawa polifenol berperan penting dalam menekan stres oksidatif dengan menargetkan *reactive oxygen species* (ROS). Penurunan kadar ROS menyebabkan berkurangnya pembentukan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), yang biasanya memicu respons inflamasi.³⁰



Gambar 2.4 Mekanisme Potensial Polifenol Dalam Menghambat Peradangan³⁰

Proses pengurangan ROS dapat menghambat fosforilasi oleh I κ B kinase sehingga mencegah pemisahan I κ B dari NF- κ B. Pada kondisi normal, ROS juga mampu memfosforilasi I κ B secara langsung, namun efek ini dapat dihambat oleh aktivitas polifenol. Melalui mekanisme tersebut, polifenol secara efektif mencegah translokasi NF- κ B ke dalam inti sel, sehingga mengurangi aktivasi gen-gen proinflamasi dan membantu menjaga keseimbangan redoks seluler.³¹

2.3.3 Serum Ekstrak Buah Kiwi

Serum merupakan sediaan kosmetik dengan efektivitas tinggi karena mengandung konsentrasi bahan aktif yang lebih besar dibandingkan produk perawatan kulit lainnya. Basis cairannya yang ringan memungkinkan penetrasi zat aktif hingga ke lapisan kulit yang lebih dalam, sehingga memberikan hasil yang lebih optimal.

Serum berbasis ekstrak kiwi memiliki keunggulan biologis yang signifikan, terutama dalam menghantarkan kandungan vitamin C, flavonoid, dan polifenol langsung menuju jaringan dermis. Kombinasi senyawa bioaktif tersebut bekerja sinergis untuk membantu mencerahkan kulit, meningkatkan sintesis kolagen, serta mengurangi proses inflamasi yang diinduksi oleh paparan UVB. Secara molekuler, mekanisme kerja ini berkaitan dengan kemampuan senyawa aktif kiwi dalam menghambat jalur pensinyalan NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) dan MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Hambatan pada kedua jalur tersebut berimplikasi pada penurunan kadar IL-6 (*Interleukin-6*) dan MMP-9 (*Matrix*

Metalloproteinase-9), yang diketahui berperan penting dalam proses *photoaging* atau penuaan kulit akibat paparan sinar ultraviolet.³²

Efektivitas serum yang mengandung ekstrak kiwi tidak hanya terlihat dari kemampuannya memberikan efek estetik berupa kulit lebih cerah dan lembap, tetapi juga dari kontribusinya dalam menjaga fungsi fisiologis kulit melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi yang kompleks. Aktivitas biologis ini memperkuat teori bahwa keseimbangan antara stres oksidatif dan sistem pertahanan seluler merupakan kunci utama dalam menjaga homeostasis kulit dan mencegah kerusakan jaringan akibat radikal bebas.^{5,33}

Formulasi dasar serum dengan ekstrak buah kiwi umumnya menggunakan ekstrak etanol kiwi dalam konsentrasi 2–5% sebagai bahan aktif utama. Ekstrak ini dikombinasikan dengan pelarut berbasis air untuk menciptakan tekstur ringan, serta gliserol sebagai humektan guna menjaga kelembapan kulit. Untuk mempertahankan kestabilan vitamin C yang rentan terhadap oksidasi, digunakan bentuk turunan yang lebih stabil seperti *magnesium ascorbyl phosphate*.³⁴ Komponen tambahan seperti asam hialuronat meningkatkan kemampuan hidrasi kulit, sementara niacinamide membantu memperbaiki fungsi sawar kulit (*skin barrier*) dan mendukung efek pencerahan.³⁵ Kombinasi bahan-bahan tersebut menghasilkan serum yang tidak hanya berfungsi sebagai agen anti-penuaan, tetapi juga sebagai pencerah kulit alami dengan potensi minimal efek samping.

Kandungan bioaktif utama dalam ekstrak buah kiwi yang berperan penting terhadap aktivitas kosmetik adalah vitamin C, dengan kadar sekitar

80–120 mg per 100 g berat segar.²⁷ Vitamin C berfungsi sebagai antioksidan kuat dan kofaktor pembentukan kolagen, sehingga membantu mempertahankan elastisitas dan kecerahan kulit.³⁶ Selain itu, kiwi mengandung polifenol seperti prosianidin, quercetin, dan kaempferol yang berperan sebagai *scavenger* radikal bebas dan memiliki efek anti-inflamasi.³⁷ Kandungan karotenoid, khususnya lutein dan zeaxanthin, membantu melindungi kulit dari kerusakan akibat paparan sinar ultraviolet, sementara vitamin E dan lipid polar menjaga integritas membran sel dan meningkatkan kelembapan kulit.³⁸

Enzim aktinidin dalam buah kiwi juga memiliki nilai kosmetik yang tinggi karena mampu melakukan eksfoliasi ringan melalui pemecahan protein pada lapisan tanduk kulit, yang pada gilirannya memicu regenerasi sel baru. Pemanfaatan enzim protease seperti aktinidin dalam sediaan dermatologis telah diakui aman dan efektif untuk membantu peremajaan kulit, asalkan digunakan dalam konsentrasi terkendali.³⁹ Dalam aplikasi kosmetik, ekstrak kiwi digunakan dalam berbagai konsentrasi antara 1–10%, tergantung pada jenis dan tujuan sediaanannya. Konsentrasi rendah (1–3%) umumnya digunakan pada sabun atau pembersih wajah untuk memberikan efek penyegar, sedangkan konsentrasi lebih tinggi (5–10%) diterapkan pada krim, gel, dan serum untuk memaksimalkan efek anti-aging serta meningkatkan kecerahan kulit.⁴⁰

Interaksi sinergis antara vitamin C, polifenol, karotenoid, vitamin E, lipid polar, dan enzim aktinidin membuat ekstrak kiwi berfungsi sebagai bahan

kosmetik multifungsi yang bekerja secara komplementer untuk melindungi kulit dari stres oksidatif, memperkuat sawar kulit, dan meningkatkan kecerahan alami kulit.⁴¹ Pendekatan formulatif ini sejalan dengan tren kosmetik berkelanjutan yang mengedepankan penggunaan bahan alami dengan efikasi tinggi dan risiko efek samping minimal.

2.4 Paparan UVB Subkronis

2.4.1 Definisi

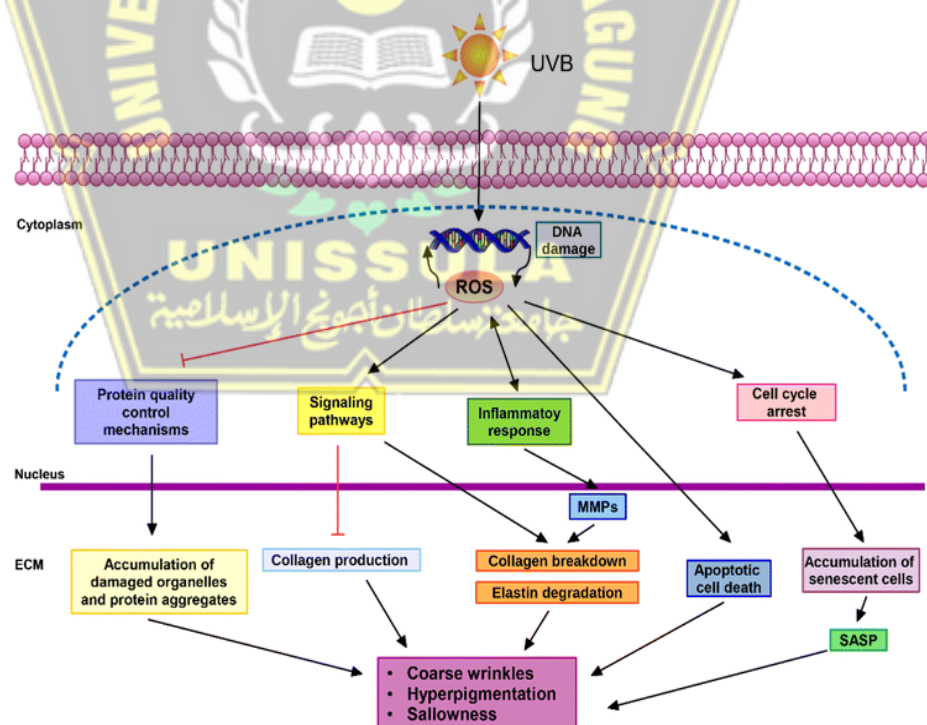
Paparan UVB subkronis didefinisikan sebagai paparan berulang terhadap sinar ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang 280-315 nm dalam dosis rendah hingga sedang selama periode waktu yang berkepanjangan. Paparan ini berbeda dengan paparan akut yang menyebabkan kerusakan langsung seperti eritema (kemerahan kulit) atau sunburn. Paparan subkronis menyebabkan kerusakan kumulatif yang memengaruhi struktur dan fungsi kulit, termasuk penuaan dini (*photoaging*), hiperpigmentasi, dan peningkatan risiko karsinogenesis kulit.⁴²

2.4.2 Patofisiologi Paparan Sinar UVB Subkronis

Mekanisme kerusakan kulit akibat paparan UVB subkronis melibatkan serangkaian proses biologis yang kompleks (Gambar 2.5). Pertama, paparan sinar ultraviolet B (UVB) berkontribusi signifikan terhadap kerusakan kulit melalui beberapa mekanisme biologis yang kompleks. Salah satu mekanisme utama adalah peningkatan produksi ROS. Ketika UVB menembus lapisan epidermis, ia berinteraksi dengan kromofor seperti melanin dan berbagai protein, menghasilkan ROS seperti superoksida

(O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($\bullet OH$). Molekul-molekul reaktif ini kemudian menimbulkan stres oksidatif yang merusak struktur lipid membran sel, protein, serta DNA, sehingga memicu kerusakan seluler yang signifikan pada keratinosit maupun fibroblas kulit.⁴³

UVB mampu mengaktivasi jalur sinyal inflamasi yang melibatkan *nuclear factor-kappa B* (NF- κB). Aktivasi ini terjadi pada keratinosit dan berbagai sel imun di kulit, sehingga meningkatkan transkripsi gen yang mengkodekan berbagai sitokin proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan *interleukin-1 beta* (IL-1 β). Peningkatan sitokin ini memperkuat proses inflamasi dan turut memperburuk kerusakan jaringan akibat paparan UVB.⁴⁴

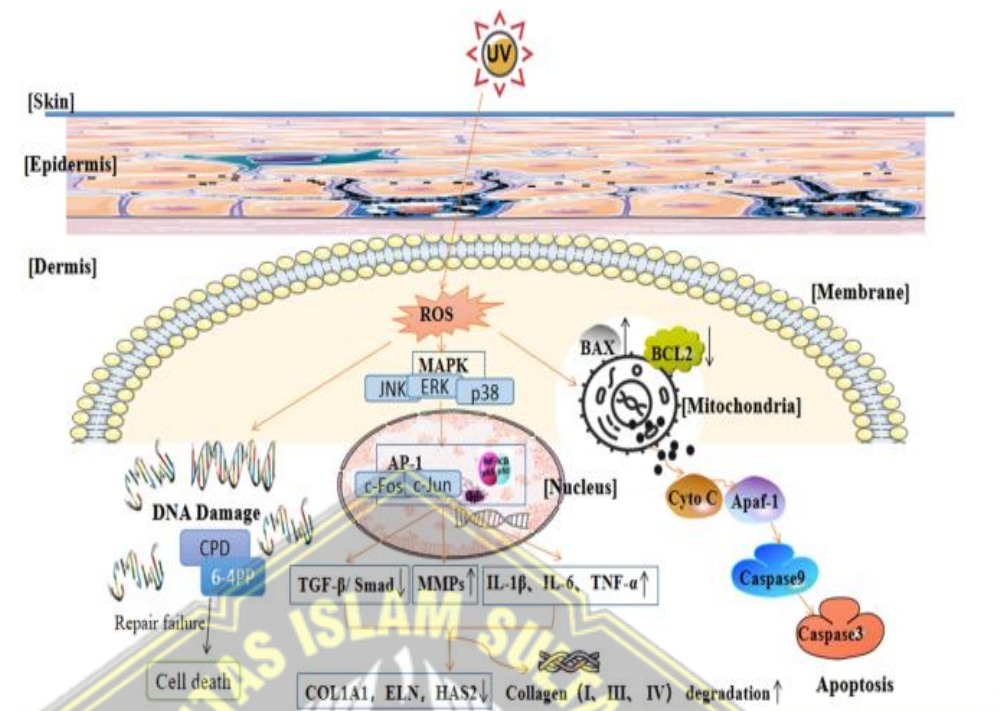


Gambar 2.5 Jalur Kerusakan Kulit Akibat *UV-Induced ROS*⁴⁵

Kerusakan jaringan juga diperparah oleh proses degradasi matriks ekstraseluler yang dimediasi oleh peningkatan kadar enzim matrix metalloproteinase (MMP), khususnya MMP-9. Aktivasi jalur mitogen-activated protein kinase (MAPK) akibat UVB merangsang produksi MMP-9, yang pada gilirannya menyebabkan degradasi komponen dermal seperti kolagen dan elastin. Hal ini mengarah pada kehilangan integritas struktur kulit, mempercepat proses penuaan kulit, dan melemahkan fungsi barier dermis.¹⁴

Paparan UVB subkronis juga menyebabkan kerusakan genetik secara langsung melalui pembentukan dimer pirimidin pada rantai DNA sel kulit. Lesi DNA ini menghambat proses replikasi dan transkripsi, serta berpotensi menyebabkan mutasi genetik yang meningkatkan risiko terjadinya transformasi malignan, termasuk kanker kulit.⁴²

Paparan sinar ultraviolet B (UVB) dapat menyebabkan kerusakan kulit melalui mekanisme stres oksidatif, inflamasi, degradasi matriks ekstraseluler, dan apoptosis (Gambar 2.6). Paparan UVB menembus lapisan epidermis dan dermis kulit, memicu pembentukan reactive oxygen species (ROS) yang berperan sebagai mediator utama dalam kerusakan sel. ROS mengaktifasi jalur pensinyalan mitogen-activated protein kinase (MAPK), termasuk JNK, ERK, dan p38. Aktivasi jalur ini kemudian mendorong aktivasi kompleks transkripsi AP-1 (c-Fos dan c-Jun) di dalam inti sel.



Gambar 2.6 Mekanisme *Photoaging*⁴⁵

Kompleks AP-1 berperan penting dalam meningkatkan kadar enzim *matrix metalloproteinases* (MMPs), terutama MMP-1, yang bertanggung jawab atas degradasi kolagen tipe I, III, dan IV, serta penurunan protein penting lainnya seperti elastin (ELN) dan *hyaluronan synthase 2* (HAS2). Akibatnya, terjadi penurunan integritas matriks ekstraseluler kulit yang menyebabkan penipisan dermis, munculnya keriput, dan hilangnya elastisitas kulit, suatu proses yang dikenal sebagai fotopenuaan. ROS juga menyebabkan kerusakan DNA berupa pembentukan CPD (*cyclobutane pyrimidine dimers*) dan 6-4PP (*6-4 photoproducts*), yang jika gagal diperbaiki akan memicu kematian sel.⁴⁵

Akumulasi dari aktivasi AP-1 dan kerusakan DNA turut meningkatkan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , serta mempengaruhi faktor-faktor fibrogenik seperti TGF- β /Smad. Secara bersamaan, paparan UVB

menyebabkan ketidakseimbangan antara protein pro-apoptotik (seperti Bax) dan anti-apoptotik (seperti Bcl-2) di mitokondria, yang berujung pada pelepasan sitokrom c (Cyto c) dan aktivasi jalur apoptosis melalui pembentukan kompleks Apaf-1 dan aktivasi bertahap enzim Caspase-9 dan Caspase-3. Keseluruhan proses ini menggambarkan bagaimana UVB dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional kulit melalui kombinasi inflamasi, degradasi kolagen, dan kematian sel terprogram (apoptosis).⁴⁵

2.4.3 Hubungan Antara Paparan UVB dengan MMP-9 dan IL-6

Paparan sinar ultraviolet B (UVB) merupakan salah satu faktor lingkungan utama yang berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif dan inflamasi pada jaringan kulit. UVB memiliki panjang gelombang antara 280–320 nm dan daya penetrasi yang cukup kuat untuk mencapai lapisan epidermis dan bagian atas dermis, tempat berbagai sel penting seperti keratinosit, fibroblas, dan sel imun berada.¹⁴ Radiasi ini mampu memicu pembentukan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS), seperti superoksida anion (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($\bullet OH$), yang berperan ganda sebagai mediator pensinyalan dan agen perusak biomolekul. Ketidakseimbangan antara ROS dan kapasitas antioksidan endogen (misalnya *superoxide dismutase* dan *katalase*) menciptakan kondisi stres oksidatif, yang menjadi pemicu utama aktivasi jalur inflamasi dan kerusakan jaringan kulit.⁴⁵

Produksi ROS akibat UVB tidak hanya menyebabkan kerusakan langsung pada DNA dan lipid, tetapi juga mengaktifkan berbagai jalur transduksi sinyal, termasuk jalur mitogen-activated protein kinases (MAPKs) dan *nuclear factor kappa-light-*

chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B). Aktivasi MAPK, yang terdiri dari p38, JNK, dan ERK, menginduksi ekspresi sejumlah gen target yang berperan dalam respon inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler (MEC). Di sisi lain, aktivasi NF- κ B mendorong transkripsi berbagai sitokin proinflamasi, seperti *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan enzim proinflamasi seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2), yang memperkuat siklus inflamasi dan mempercepat proses *photoaging*.⁴⁶

Aktivasi jalur mitogen-aktif protein-9 menyebabkan manifestasi penting berupa peningkatan produksi *matriks metaloproteinase-9*. Enzim ini merupakan salah satu anggota keluarga MMP yang berperan penting dalam degradasi kolagen tipe IV dan gelatin pada membran basal kulit. Peningkatan kadar MMP-9 diinduksi oleh aktivasi faktor transkripsi AP-1 (*c-Fos/c-Jun*) yang merupakan hasil dari stimulasi MAPK oleh ROS. Aktivasi AP-1 menyebabkan peningkatan transkripsi gen MMP, terutama MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, yang bertanggung jawab terhadap hilangnya integritas struktural kulit. Akumulasi aktivitas MMP-9 dalam jangka panjang mengakibatkan berkurangnya kepadatan kolagen dan elastin, yang secara histologis tampak sebagai kerutan, kekeringan, dan kehilangan elastisitas kulit.¹⁴

Ultraviolet B (UVB) juga menstimulasi produksi IL-6, suatu sitokin multifungsi yang berperan penting dalam proses inflamasi dan imunitas jaringan. Mekanisme peningkatan IL-6 pasca terpapar UVB dimediasi oleh aktivasi NF- κ B serta *ROS-dependent signaling pathways* yang menstimulasi kadar gen proinflamasi pada keratinosit dan fibrobla. IL-6 berkontribusi pada peningkatan rekrutmen sel imun ke area kulit yang mengalami stres oksidatif dan memicu

pembentukan mikrolingkungan inflamasi kronis, yang dapat mempercepat penuaan dan memperburuk hiperpigmentasi. Selain itu, IL-6 juga dapat mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi keratinosit melalui jalur JAK/STAT3, sehingga mengganggu homeostasis epidermal dan mempercepat degradasi jaringan kolagen.¹⁴

Radikal oksigen reaktif yang terbentuk akibat terpapar sinar ultraviolet B memicu aktivasi jalur MAPK dan NF- κ B, sehingga mendorong peningkatan kadar *interleukin-6* dan *matriks metaloproteinase-9*, yang kemudian saling memperkuat dalam sebuah siklus biologis. IL-6 memperkuat sinyal inflamasi melalui autokrin dan parakrin, memicu pelepasan lebih banyak ROS oleh sel imun, sehingga menciptakan *loop* patologis oksidatif-inflamasi. Kondisi ini tidak hanya menyebabkan degradasi matriks dermal, tetapi juga merusak sawar kulit dan mempercepat munculnya tanda-tanda penuaan dini. Studi eksperimental menunjukkan bahwa inhibisi MAPK atau NF- κ B secara signifikan menurunkan kadar MMP-9 dan IL-6 setelah terpapar UVB, mempertegas peran keduanya sebagai penghubung utama antara stres oksidatif dan inflamasi kulit.⁴⁷

Kadar MMP-9 dan IL-6 yang berlebihan pada proses penuaan akibat terpapar cahaya matahari tidak hanya berperan dalam degradasi kolagen, tetapi juga mengurangi kemampuan kulit untuk memperbaiki diri. Aktivitas MMP-9 mengganggu interaksi antara fibroblas dan matriks ekstraseluler, sementara IL-6 menghambat diferensiasi fibroblas menjadi myofibroblas, sel penting dalam proses regenerasi dermal. Kombinasi efek ini mempercepat penipisan dermis, menjadikan kulit lebih rentan terhadap kerusakan dan kehilangan elastisitas. Dalam model *in*

vitro, terpapar UVB selama beberapa hari berturut-turut terbukti meningkatkan kadar IL-6 hingga lima kali lipat dan MMP-9 lebih dari dua kali lipat dibandingkan sel kontrol tanpa terpapar UVB, memperkuat bukti bahwa inflamasi oksidatif akibat UVB bersifat progresif dan kumulatif.⁴⁸

Reactive Oxygen Species (ROS) yang dihasilkan dari UVB juga menimbulkan efek epigenetik, seperti modifikasi histon dan metilasi DNA, yang dapat memperpanjang ekspresi MMP-9 dan IL-6 bahkan setelah terpapar UVB dihentikan. Proses ini menunjukkan bahwa kerusakan akibat UVB tidak bersifat sementara, melainkan dapat meninggalkan “memori inflamasi” yang membuat kulit lebih sensitif terhadap paparan berikutnya. Fenomena ini relevan dalam konteks photoaging kronis, di mana paparan rendah tetapi berulang terhadap UVB menyebabkan peningkatan bertahap ROS, inflamasi, dan degradasi jaringan dermal.⁴⁵

Paparan UVB memicu kaskade biologis kompleks yang berawal dari pembentukan ROS, diikuti aktivasi jalur MAPK dan NF- κ B yang kemudian meningkatkan kadar MMP-9 dan IL-6. Kedua mediator ini bekerja sinergis dalam merusak struktur dermis dan mempertahankan keadaan inflamasi kronis, menjadikan kulit tidak hanya menua lebih cepat, tetapi juga kehilangan kemampuan adaptif terhadap stres lingkungan. Mekanisme ini menegaskan pentingnya pengendalian stres oksidatif dan inflamasi sebagai target strategis dalam pencegahan dan terapi kerusakan kulit akibat UVB.

2.5 Hubungan Serum Ekstrak Kiwi dengan MMP-9 dan IL-6 dengan Paparan UVB.

Buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) merupakan salah satu sumber alami antioksidan paling potensial yang telah banyak dikaji perannya dalam melindungi kulit dari kerusakan akibat terpapar sinar ultraviolet B (UVB). Kandungan bioaktif di dalamnya terutama vitamin C, polifenol, karotenoid, dan enzim aktinidin memberikan efek protektif melalui mekanisme penangkapan spesies oksigen reaktif (ROS), penekanan respon inflamasi, serta modulasi ekspresi gen yang terkait dengan *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *interleukin-6* (IL-6), dua biomarker utama dalam proses fotoaging dan inflamasi kulit.⁴⁵

Paparan UVB memicu peningkatan produksi ROS dalam jaringan kulit yang menyebabkan stres oksidatif, aktivasi jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) dan NF- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*), serta peningkatan kadar gen proinflamasi seperti IL6 dan MMP9. Akumulasi ROS mempercepat kerusakan struktur dermal dengan menurunkan sintesis kolagen dan meningkatkan degradasi matriks ekstraseluler melalui aktivasi MMP, terutama MMP-1 dan MMP-9. Di sisi lain, IL-6 yang dilepaskan oleh keratinosit dan fibroblas memperkuat sinyal inflamasi melalui jalur autokrin dan parakrin yang memperburuk kerusakan jaringan.⁴⁹

Vitamin C berperan sebagai antioksidan utama yang menetralkan ROS dan mencegah oksidasi lipid serta peroksidasi protein akibat paparan UVB. Mekanisme ini turut menekan aktivasi NF- κ B, sehingga mengurangi kadar mediator inflamasi seperti IL-6 dan MMP-9. Studi *in vitro* juga menunjukkan bahwa suplementasi

vitamin C dapat menghambat peningkatan MMP yang diinduksi UV, sehingga membantu mempertahankan integritas kolagen dan mengurangi proses *photoaging*.⁵⁰

Buah kiwi mengandung vitamin C dan juga kaya akan polifenol, seperti kuersetin, kaempferol, dan prosianidin, yang berperan sebagai penangkap radikal bebas serta penghambat langsung terhadap enzim MMP. Senyawa polifenol bekerja dengan menghambat fosforilasi MAPK dan mencegah pembentukan kompleks AP-1 (*c-Fos/c-Jun*) yang merupakan pengendali utama kadar MMP-9. Penurunan aktivasi AP-1 berimplikasi langsung terhadap berkurangnya degradasi kolagen dermal yang diinduksi oleh UVB. Selain itu, polifenol juga menghambat translokasi nuklir NF- κ B, sehingga menekan kadar IL-6 dan mediator inflamasi lainnya seperti COX-2 dan TNF- α .^{5,51}

Karotenoid seperti lutein dan zeaxanthin dalam kiwi memberikan perlindungan tambahan terhadap kerusakan akibat UVB melalui mekanisme fisik dan biokimia. Secara fisik, karotenoid menyerap sebagian energi foton UVB sebelum mencapai struktur seluler sensitif, sedangkan secara biokimia, mereka menetralkan singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) yang merupakan ROS paling reaktif. Studi eksperimental menunjukkan bahwa suplementasi lutein secara signifikan menurunkan kadar IL-6 dan MMP-9 pada model mencit yang terpapar UVB selama tujuh hari berturut-turut, menandakan peran penting karotenoid dalam menjaga integritas jaringan dermis.^{28,38}

Enzim aktinidin yang terdapat dalam buah kiwi memiliki efek protektif tidak langsung terhadap peningkatan kadar MMP-9, di samping kandungan

antioksidannya. Aktinidin mampu memecah protein rusak pada permukaan kulit dan memfasilitasi proses regenerasi seluler tanpa memicu respon inflamasi yang berlebihan. Hal ini berbeda dengan aktivitas MMP-9 yang cenderung merusak jaringan sehat di sekitarnya ketika teraktivasi berlebihan. Penggunaan ekstrak kiwi dalam sediaan topikal terbukti menurunkan kadar MMP-9 dan meningkatkan sintesis kolagen baru, sebagaimana diamati pada model fibroblas dermal yang diinduksi UVB.^{9,27,52}

Efek protektif tersebut menjadi lebih signifikan saat serum ekstrak kiwi dikembangkan dengan tambahan bahan pendukung, yaitu *magnesium ascorbyl phosphate* sebagai bentuk stabil vitamin C, niacinamide, dan asam hialuronat. MAP mempertahankan kestabilan vitamin C dalam formula berbasis air dan meningkatkan penetrasi ke lapisan dermis, sementara niacinamide menurunkan produksi IL-6 dengan menghambat aktivasi NF-κB pada tingkat transkripsi. Asam hialuronat, selain berfungsi sebagai humektan, juga berperan dalam menekan kadar MMP-9 melalui pengaturan osmolaritas seluler dan pengurangan stres oksidatif lokal.³⁵

Sejumlah studi melaporkan bahwa komponen bioaktif kiwi, terutama vitamin C, polifenol, dan karotenoid, memiliki kemampuan untuk menekan stres oksidatif dan respon inflamasi pada sel kulit. Senyawa-senyawa tersebut diketahui dapat menghambat aktivasi jalur NF-κB dan MAPK, sehingga berpotensi menurunkan kadar sitokin inflamasi seperti IL-6 serta enzim pendegradasi matriks seperti MMP-9. Secara umum, penelitian *in vitro* yang mengevaluasi antioksidan alami menunjukkan bahwa modulasi kedua mediator tersebut berkontribusi terhadap

peningkatan stabilitas kolagen dan perlindungan jaringan dermal dari kerusakan akibat paparan UVB. Dengan demikian, ekstrak kiwi memiliki dasar biologis yang kuat untuk dikembangkan sebagai agen fotoprotektif dalam sediaan kosmetik.

9,27,37,52

Hubungan antara UVB, MMP-9, dan IL-6 dapat dipandang sebagai sumbu patologis utama dalam proses fotoaging, dan serum ekstrak kiwi berfungsi untuk mengintervensi setiap tahap dalam sumbu tersebut. Vitamin C dan polifenol bertindak sebagai penangkap ROS untuk mencegah aktivasi awal jalur MAPK dan NF- κ B yaitu karotenoid dan niacinamide menekan kadar IL-6 untuk mengurangi sinyal inflamasi, sedangkan aktinidin dan asam hialuronat mendukung regenerasi jaringan dengan mengurangi kebutuhan kompensatorik terhadap aktivasi MMP-9. Integrasi efek ini menciptakan homeostasis molekuler baru pada jaringan kulit yang terpapar UVB, menjaga keseimbangan antara degradasi dan sintesis kolagen serta menurunkan risiko inflamasi kronis.

Pemahaman molekuler ini mempertegas bahwa serum berbasis ekstrak kiwi berpotensi sebagai agen fotoprotektif alami yang efektif. Kandungan bioaktifnya tidak hanya mencegah pembentukan ROS, tetapi juga mengatur kadar mediator inflamasi seperti IL-6 dan enzim proteolitik seperti MMP-9 yang menjadi inti proses photoaging. Dengan memutus siklus oksidatif-inflamasi yang diinduksi UVB, ekstrak kiwi berfungsi tidak sekadar sebagai kosmetik fungsional, melainkan juga sebagai terapi dermoprotektif berbasis bukti ilmiah, memperkuat posisi bahan alam ini dalam dermatologi modern yang berorientasi pada pencegahan kerusakan kulit akibat lingkungan.

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

Paparan UVB memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) berlebih yang mengganggu keseimbangan redoks kulit dan mengaktifasi jalur transduksi sinyal seperti MAPK dan NF- κ B. Aktivasi kedua jalur ini meningkatkan kadar gen inflamasi, termasuk *interleukin-6* (IL-6) dan *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), yang berperan dalam degradasi kolagen dan mempercepat proses *photoaging*. Ekstrak kiwi (*Actinidia sp.*) mengandung vitamin C, E, polifenol, flavonoid, dan karotenoid yang bertindak sebagai antioksidan kuat dengan kemampuan menetralkan ROS dan menekan aktivasi NF- κ B.

Polifenol kiwi juga dapat menghambat fosforilasi MAPK, sehingga menurunkan kadar MMP-9 dan IL-6 yang dipicu oleh terpapar UVB. Sinergi komponen bioaktif ini memberikan perlindungan terhadap stres oksidatif dan inflamasi kulit, menjadikan ekstrak kiwi berpotensi sebagai agen anti-inflamasi dan *anti-aging* alami.

Paparan UVB diketahui meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang selanjutnya mengaktifasi berbagai jalur transduksi sinyal seperti MAPK dan NF- κ B. Aktivasi kedua jalur tersebut memicu peningkatan kadar gen inflamasi dan proteolitik, termasuk MMP-9 dan IL-6, yang berperan dalam

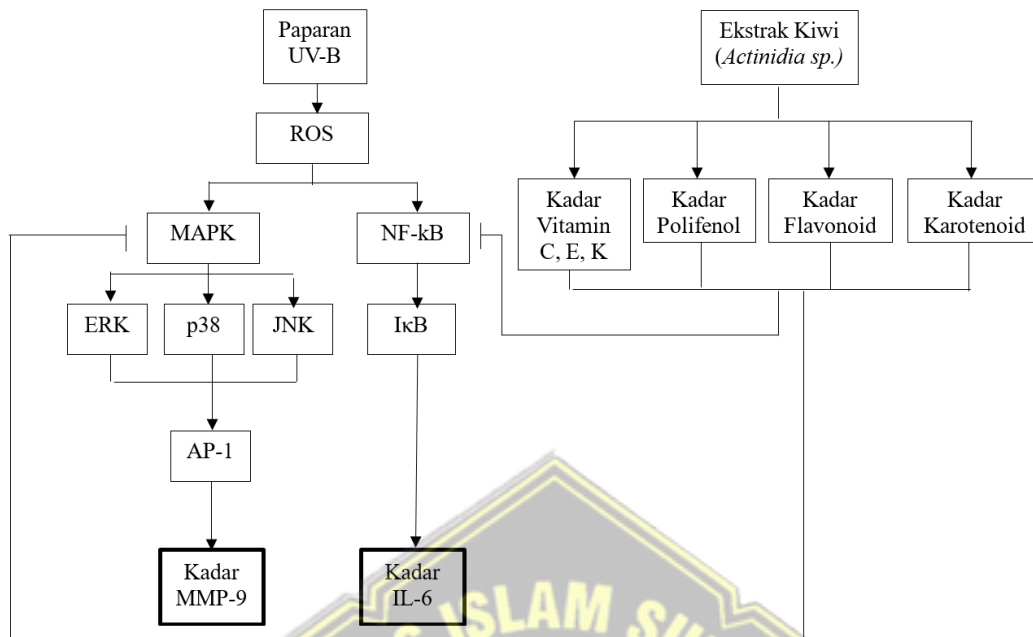
degradasi kolagen dan kerusakan matriks dermal.⁴⁵ Kandungan antioksidan kuat dalam ekstrak kiwi, terutama vitamin C, E, K, polifenol, flavonoid, dan karotenoid, mampu menekan aktivasi jalur MAPK dan NF- κ B tersebut, sehingga menurunkan stres oksidatif, mengurangi respon inflamasi, serta menghambat peningkatan MMP-9 dan IL-6 yang diinduksi UVB.³⁸ Dengan modulasi ini, ekstrak kiwi memberikan efek protektif yang signifikan terhadap integritas dermal dan proses *photoaging*.

Pada tingkat mekanistik yang lebih spesifik, peningkatan ROS akibat paparan UVB juga menstimulasi aktivasi subjalur MAPK seperti extracellular signal-regulated kinase (ERK), p38, dan c-Jun N-terminal kinase (JNK). Ketiga jalur ini memainkan peran penting dalam regulasi transkripsi gen yang terkait dengan inflamasi dan penuaan kulit melalui pembentukan kompleks AP-1. Aktivasi ERK, p38, dan JNK kemudian meningkatkan kadar enzim proteolitik, termasuk MMP-9, sehingga mempercepat degradasi kolagen dan elastin. Dengan demikian, pengaruh UVB tidak hanya bersifat umum melalui ROS dan NF- κ B, tetapi juga spesifik melalui subjalur MAPK yang mengorkestrasikan kerusakan matriks dermal secara progresif.⁴⁴

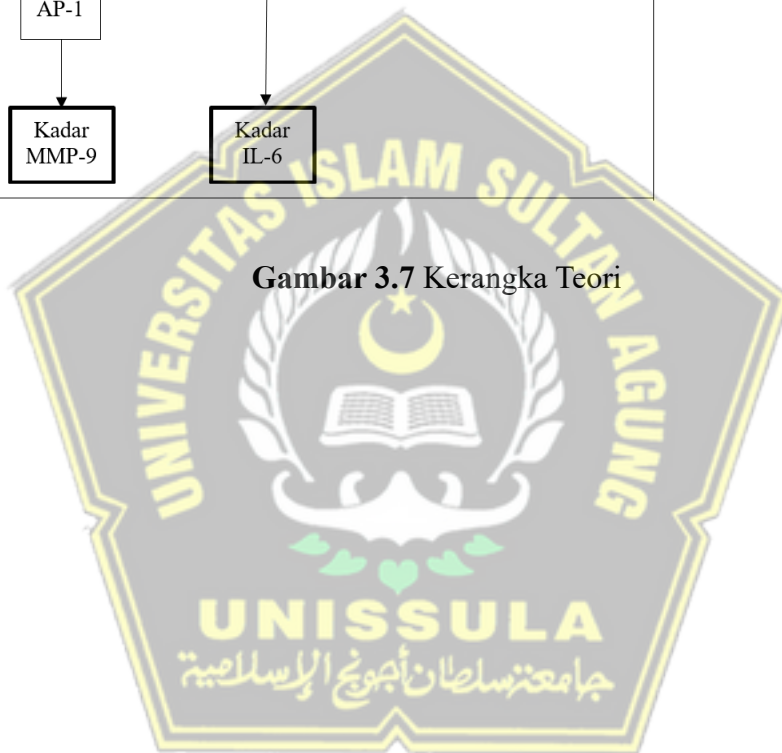
Peningkatan ROS yang diinduksi UVB mengaktifkan jalur MAPK yang selanjutnya menstimulasi pembentukan kompleks transkripsi *activator protein-1* (AP-1). Kompleks AP-1 mengatur kadar gen yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler, terutama *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). Aktivasi AP-1 juga berinteraksi dengan faktor transkripsi NF- κ B, yang teraktivasi melalui fosforilasi dan degradasi protein inhibitor I κ B. Proses ini memungkinkan NF- κ B berpindah ke

inti sel, di mana ia menginduksi kadar *interleukin-6* (IL-6), memperkuat respon inflamasi dan mempercepat kerusakan kolagen dermal.

Ekstrak kiwi mengandung vitamin C, vitamin E, polifenol, flavonoid, dan karotenoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi. Fraksi fenolik/*peel extract* dari buah kiwi mampu menekan sekresi IL-6 dalam model seluler *in vitro*.³³ Polifenol dan flavonoid pada buah-buahan serupa diketahui menurunkan pembentukan ROS dan menghambat fosforilasi sub-jalur MAPK (p38, JNK), serta menekan aktivasi NF- κ B (melalui pengurangan degradasi I κ B), sehingga menurunkan kadar mediator pro-inflamasi dan MMPs, termasuk MMP-9 yang diatur oleh AP-1.⁵³ Peran vitamin C dan E sebagai penangkal peroksidasi lipid dan kofaktor sintesis kolagen memberi dukungan tambahan terhadap potensi fotoprotektif ekstrak kiwi. Kombinasi kandungan antioksidan, polifenol, dan vitamin dalam ekstrak kiwi memberikan efek perlindungan ganda, yaitu menekan pembentukan ROS sekaligus menghambat aktivasi faktor transkripsi proinflamasi. Hasil akhirnya adalah penurunan kadar MMP-9 dan IL-6 yang berkontribusi terhadap perlambatan proses *photoaging* dan peningkatan integritas dermal.

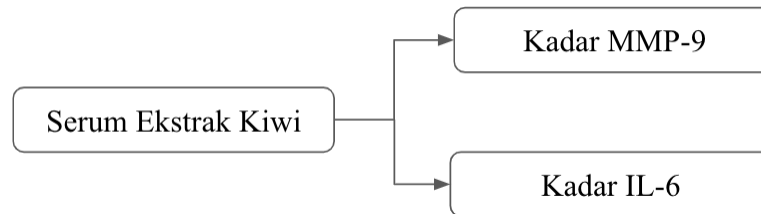


Gambar 3.7 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 3.8 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh pemberian serum buah kiwi (*Actinidia spp.*) terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada mencit BALB/c yang terpapar UVB secara subkronis antar kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.



BAB IV

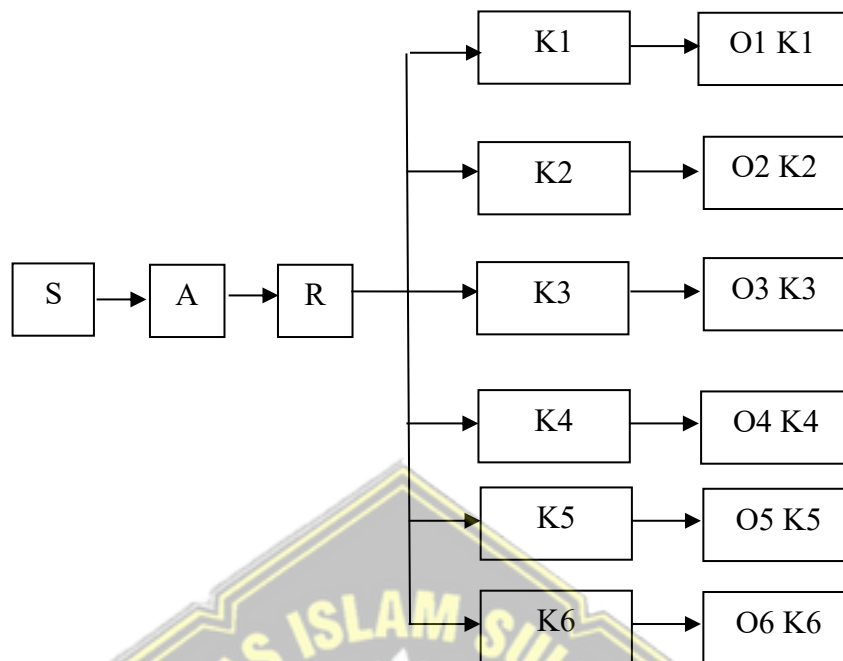
METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik murni (*true experimental research*) dengan rancangan *post-test only control group design*. Rancangan *post-test only control group design* digunakan karena pengukuran dilakukan setelah pemberian perlakuan, untuk menghindari bias akibat efek pengukuran awal (*pre-test sensitization*). Setelah periode perlakuan selesai, jaringan kulit dianalisis menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) guna mengukur kadar IL-6 dan MMP-9 sebagai indikator inflamasi dan degradasi matriks kolagen.

Pada penelitian eksperimental murni, subjek dibagi secara acak ke dalam dua kelompok utama yaitu kelompok kontrol (yang hanya mendapatkan paparan UVB tanpa perlakuan serum kiwi) dan kelompok perlakuan (yang mendapatkan paparan UVB diikuti pemberian serum ekstrak kiwi dengan dosis tertentu).

Skema rancangan penelitian disajikan pada gambar 4.1.



Gambar 4.9 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

S : Sampel Penelitian (Mencit) Sehat

A : Adaptasi

R : Randomisasi

K1 : Mencit Sehat

K2: Kontrol negatif (Mencit yang terpapar UVB dengan pemberian base serum)

K3: Mencit yang terpapar UVB dengan pemberian serum vitamin C 10%.⁵⁴

K4: Mencit yang terpapar UVB dengan pemberian serum ekstrak kiwi dosis 2,5%.

K5: Mencit yang terpapar UVB dengan pemberian serum ekstrak kiwi dosis 5%.

K6: Mencit yang terpapar UVB dengan pemberian serum ekstrak kiwi dosis 10%.

O : Observasi

4.2 Variabel Penelitian

Dalam penelitian biomedis eksperimental ini, variabel penelitian dibedakan menjadi variabel bebas (*independent variable*), variabel terikat (*dependent variable*), dan variabel kontrol (*controlled variable*). Pembagian ini dimaksudkan agar hubungan kausal antarvariabel dapat dianalisis secara objektif dan terukur sesuai kaidah ilmiah.

4.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah serum ekstrak kiwi (*Actinidia deliciosa*), yaitu sediaan topikal yang mengandung ekstrak etanol buah kiwi dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%. Serum ini diaplikasikan pada jaringan kulit setelah terpapar sinar UVB dan berfungsi sebagai perlakuan utama untuk mengamati efek antiinflamasi dan antioksidan terhadap biomarker yang diteliti.

Skala: Nominal

4.2.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar MMP-9 dan IL-6.

4.3 Definisi Operasional

4.3.1 Serum Ekstrak Kiwi (*Actinidia* sp.)

Serum Ekstrak Kiwi adalah sediaan serum topikal dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10% ekstrak buah kiwi dibuat melalui proses ekstraksi etanol 70% menggunakan metode maserasi, kemudian diformulasikan menjadi sediaan serum dengan penyesuaian pH dan viskositas sesuai standar kestabilan

topikal. Sebanyak 0,1 ml serum diaplikasikan pada jaringan kulit yang telah dipaparkan UVB sebanyak satu kali sehari selama tujuh hari berturut-turut.

Satuan: g

Skala: rasio

4.3.2 Kadar MMP-9

Kadar MMP-9 didefinisikan sebagai konsentrasi enzim *Matrix Metalloproteinase-9* yang diperoleh dari jaringan kulit mencit yang diambil 24 jam setelah perlakuan terakhir. Sampel jaringan kemudian dihomogenisasi menggunakan buffer PBS yang mengandung protease inhibitor untuk mencegah degradasi enzim. Pengukuran konsentrasi dilakukan menggunakan kit ELISA komersial sesuai protokol pabrikan, dengan pembacaan absorbansi melalui ELISA reader. Hasil ini digunakan untuk mengevaluasi tingkat degradasi kolagen dan derajat photoaging yang diinduksi paparan UVB.

Satuan: pg/mL

Skala: rasio

4.3.3 Kadar IL-6

Interleukin-6 (IL-6) didefinisikan sebagai kadar sitokin proinflamasi yang terukur pada jaringan kulit yang telah dihomogenisasi menggunakan prosedur yang sama seperti pengukuran MMP-9. Konsentrasi IL-6 ditentukan menggunakan kit ELISA spesifik sitokin dan dibaca dengan ELISA reader pada panjang gelombang yang direkomendasikan. Parameter ini digunakan untuk menggambarkan tingkat inflamasi seluler yang muncul akibat paparan UVB maupun intervensi uji.

Satuan: pg/mL

Skala: rasio

4.4 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

4.4.1 Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah mencit jantan galur BALB/c berusia 2–3 bulan dengan berat badan berkisar antara 20–25 gram. Hewan percobaan ini dipilih memiliki profil genetik yang stabil, sistem kekebalan yang responsif, dan karakteristik kulit yang menyerupai manusia, termasuk sensitivitas terhadap stres oksidatif, peradangan, dan perubahan histologis yang diinduksi UVB. Karena sifat-sifat ini, mencit BALB/c sangat sesuai digunakan sebagai model eksperimental *photoaging*.⁵⁵

Seluruh hewan uji dinyatakan sehat berdasarkan pemeriksaan klinis dan kondisi fisiologis sebelum penelitian dimulai. Hewan-hewan tersebut dipelihara dalam kondisi standar laboratorium dengan suhu 22–25°C, kelembapan 50–60%, dan siklus pencahayaan 12 jam terang–12 jam gelap. Pemberian pakan dan air dilakukan *ad libitum* untuk menjaga keseimbangan metabolik.

Paparan UVB sebesar 302 nm diberikan dengan intensitas *Minimal Erythema Dose* (MED) 390 mJ/cm². Prosedur paparan UVB dilakukan selama 15 menit per hari, tiga kali seminggu selama dua minggu, dengan jarak lampu 20 cm dari permukaan kulit dorsal mencit.⁵⁶ Protokol ini mengacu pada standar eksperimental *in vivo* untuk menginduksi stres oksidatif dan inflamasi tanpa menyebabkan nekrosis jaringan berlebih.⁵⁷

UVB subkronis yang diberikan 3x/minggu meniru paparan kronis sinar matahari dan terbukti menginduksi peningkatan MMP dan sitokin proinflamasi, termasuk MMP-9 dan IL-6, yang berperan dalam degradasi matriks dan *photoaging* kulit. Periode pemantauan selama 2 minggu pasca-paparan cukup untuk memungkinkan munculnya perubahan senesens dan inflamasi yang stabil pada kulit, sebagaimana dibuktikan pada model melanosit dan mencit yang diinduksi UVB.^{58 59,60}

Setiap hewan diperlakukan secara hati-hati mengikuti prinsip *Good Laboratory Practice* (GLP) dan pedoman etika penelitian hewan yang disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis. Hal ini mencakup pengendalian faktor stres, penanganan minimal invasif, serta pemantauan kondisi fisiologis selama dan setelah paparan UVB.

4.4.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini terdiri atas mencit jantan galur BALB/c yang telah memenuhi kriteria kelayakan biologis dan etis untuk digunakan sebagai hewan uji. Pemilihan sampel dilakukan secara *random sampling*, dengan mempertimbangkan keseragaman usia, berat badan, dan kondisi fisiologis agar hasil penelitian memiliki validitas yang tinggi dan variabilitas biologis yang minimal. Sampel yang digunakan harus memenuhi beberapa kriteria yaitu:

4.4.2.1 Kriteria inklusi,

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

1. Mencit jantan galur BALB/c.
2. Usia 2–3 bulan dengan bobot badan 20–25 gram.
3. Kondisi sehat dan tidak cacat.

4.4.2.2 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah mencit sakit selama penelitian yang terlihat dengan aktivitas mencit melemah.

4.4.2.3 Kriteria *drop out*

Kriteria drop out pada penelitian ini adalah mencit BALB/c yang mati atau mengalami infeksi selama penelitian berlangsung.

4.4.3 Besar Sampel

Jumlah sampel ditentukan menggunakan rumus Federer, yaitu:

$$\text{Rumus Federer} : (t-1)(n-1) \geq 15$$

$$\text{Sampel tiap Kelompok} : (6-1)(n-1) \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 15+5$$

$$n \geq 4$$

dengan t adalah jumlah kelompok perlakuan dan n jumlah hewan per kelompok. Dalam penelitian ini terdapat 6 kelompok (kelompok sehat, kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan serum kiwi 2,5%, perlakuan serum kiwi 5%, dan perlakuan serum kiwi 10%). Berdasarkan perhitungan tersebut, diperoleh minimal 4 ekor per kelompok, sehingga total sampel adalah 24 ekor mencit.⁵⁹ Untuk menghindari adanya kematian dan keandalan hasil penelitian dan validitas statistik, maka jumlah

sampel akan ditambah 1 ekor per kelompok sehingga total sampel menjadi 30 ekor mencit.

4.5 Alat dan Bahan

No	Alat Penelitian	Bahan Penelitian
1	Lampu UVB dermatologi (<i>UVB Light Source, 312 nm, Philips TL 20W</i>)	Ekstrak buah kiwi (<i>Actinidia deliciosa</i>)
2	<i>ELISA Reader (Bio-Rad Microplate Reader 680 XR)</i>	Serum topikal ekstrak kiwi
3	<i>Centrifuge (Eppendorf 5810 R)</i>	Gliserol
4	<i>Vortex mixer</i>	<i>Magnesium ascorbyl phosphate</i>
5	Inkubator	ELISA kit untuk tikus IL-6 dan MMP-9 (Abcam, UK)
6	Timbangan digital	<i>Phosphate Buffered Saline (PBS)</i>
7	Tabung mikro (<i>Eppendorf tubes</i>)	Formalin 10%
8	<i>Water bath</i>	Mencit putih BALB/c
9		Pakan standar dan air minum

4.6 Perolehan Ethical Clearance

Etical clearance penelitian diperoleh dari Komisi Bioetik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, sebagai bukti bahwa seluruh prosedur eksperimen hewan telah sesuai dengan aspek 3R dalam penelitian hewan coba adalah prinsip etika yang wajib dipenuhi, terdiri dari *Replacement*, *Reduction*, dan *Refinement*.

4.7 Cara Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui serangkaian prosedur eksperimental yang disusun secara sistematis, mulai dari perolehan izin etik, proses pembuatan dan formulasi serum ekstrak kiwi, hingga analisis biomarker inflamasi menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Seluruh tahapan

dilaksanakan dengan prinsip *Good Laboratory Practice* (GLP) untuk memastikan reproduktibilitas dan validitas ilmiah hasil penelitian.

4.7.1 Pembuatan Ekstrak Kiwi

Ekstrak buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) dibuat menggunakan metode maserasi selama tiga hari dalam pelarut etanol 70% dengan rasio 1:4 (g/v). Filtrat yang diperoleh kemudian dievaporasi dengan water bath bersuhu 80°C selama 24 jam untuk mendapatkan ekstrak kental. Proses ini bertujuan mempertahankan stabilitas senyawa bioaktif seperti vitamin C, polifenol, dan flavonoid yang berperan penting dalam aktivitas antioksidan dan antiinflamasi.

4.7.2 Pembuatan Serum Ekstrak Kiwi

Ekstrak buah kiwi yang digunakan merupakan produk dari PT. INBI Nusantara Sejahtera yang telah memiliki sertifikat analisis dan spesifikasi produk (GE0059), dengan izin edar yang berlaku dan merek dagang *Kiwi Extract*. Produk ini adalah ekstrak alami dari buah *Actinidia deliciosa* yang diproduksi menggunakan pelarut seperti *propylene glycol*, *glycerin*, dan *aqua*, serta pengawet seperti *sodium benzoate*, *potassium sorbate*, dan *citric acid*. Pembuatan serum topikal ekstrak buah kiwi dilakukan berdasarkan 4 tahapan utama, yaitu:

1. Pemilihan dan Persiapan Ekstrak Komersial

Ekstrak kiwi diperoleh dari PT. INBI Nusantara Sejahtera dalam bentuk cair siap pakai (Lot No. 220925-11, *Manufacturing Date*: September 22, 2025, *Best Before Date*: September 21, 2026). Ekstrak

ini memiliki karakteristik fisik dan kimia yang baik dan memenuhi persyaratan. Secara penampakan, ekstrak berbentuk cair dan tidak berwarna, dengan bau khas kiwi yang sesuai standar. Larutan 1% dari ekstrak ini larut sempurna dalam air, menunjukkan kelarutan yang memadai. Hasil pengukuran pH langsung menunjukkan nilai 4,97, berada dalam rentang spesifikasi 4,00–6,00, sedangkan bobot jenisnya tercatat 1,055, juga masih sesuai dengan batas yang ditetapkan, yaitu 1,000–1,100. Selain itu, uji mikrobiologi menunjukkan hasil yang aman, dengan jumlah angka lempeng total di bawah 1×10^2 koloni/mL, khamir dan kapang kurang dari 1×10^1 koloni/mL, serta koliform tidak terdeteksi. Secara keseluruhan, karakteristik fisik, kimia, dan mikrobiologis ekstrak ini memenuhi semua kriteria yang ditentukan.

2. Proses Ekstraksi (Berdasarkan Spesifikasi Produsen)

Menurut dokumen spesifikasi produk (GE0059), ekstrak dibuat dari buah kiwi segar yang dipilih (*Actinidia deliciosa*) melalui proses ekstraksi alami. Ekstrak ini tidak memerlukan maserasi tambahan karena sudah dalam bentuk kental cair dengan pelarut yang aman untuk aplikasi kosmetik.

Proses produsen mencakup:

- a. Pemilihan buah kiwi segar dan ekstraksi senyawa aktif menggunakan *propylene glycol* dan *glycerin* sebagai pelarut.
- b. Penambahan aqua untuk solubilitas, serta pengawet (*sodium benzoate*, *potassium sorbate*, *citric acid*) untuk stabilitas.

- c. Ekstrak ini stabil pada suhu 20–32°C dan memiliki *shelf life* 12 bulan.

3. Uji Mutu Ekstrak

Sebelum diformulasikan menjadi serum, ekstrak kental diuji untuk memastikan kualitasnya sesuai dengan *Material Safety Data Sheet* (MSDS) dan *Certificate of Analysis* (CoA).

- i. Uji Organoleptis: warna (*colorless to slightly yellow*), bau (*characteristic of kiwi*), dan bentuk (*liquid*) secara visual.
- ii. Uji Kadar Air: Tidak secara spesifik disebutkan, tetapi ekstrak memiliki kadar air yang rendah berdasarkan spesifikasi fisik.
- iii. Kandungan Ekstrak Buah Kiwi: Komposisi ekstrak kiwi berdasarkan dokumen MSDS dan spesifikasi produk dilampirkan dalam Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Identitas Bahan Serum Kiwi (Dokumen MSDS dan Spesifikasi Produk Kiwi Extract GE0059)

Komponen	CAS	EINECS
<i>Actinidia deliciosa extract</i>	-	-
<i>Propylene Glycol</i>	57-55-6	200-338-0
<i>Glycerin</i>	56-81-5	200-289-5
<i>Aqua</i>	7732-18-5	231-791-2
<i>Sodium Benzoate</i>	532-32-1	208-534-8
<i>Potassium Sorbate</i>	24634-61-5	246-376-1
<i>Citric Acid</i>	77-92-9	201-069-1

4. Formulasi Serum Ekstrak Kiwi

Setelah ekstrak kental didapatkan, ekstrak tersebut diformulasikan ke dalam basis serum dengan tingkat penggunaan yang direkomendasikan 1–10%. Dalam penelitian ini menggunakan konsentrasi 2,5% dan 5%, serta diperluas hingga 10% untuk mengevaluasi efek dosis yang lebih tinggi.

Prosedur formulasi dilakukan secara identik untuk semua konsentrasi, dengan langkah-langkah sebagai berikut:

- Pencampuran:

Pembuatan serum dilakukan melalui beberapa tahapan. Untuk serum 2,5%, sebanyak 2,5 mL ekstrak kiwi (GE0059) dimasukkan ke dalam wadah, sedangkan untuk serum 5% dan 10%, masing-masing digunakan 5 mL dan 10 mL ekstrak kiwi (GE0059).

Selanjutnya, bahan lain ditambahkan, antara lain 10 mL gliserin sebagai pelembap, 0,5 mL xanthan gum sebagai zat peningkat viskositas, serta 0,5 mL phenoxyethanol sebagai zat pengawet. Meskipun ekstrak sudah mengandung gliserin dan pengawet, penambahan ini dilakukan bila diperlukan untuk penyesuaian formula. Akuades ditambahkan hingga total volume campuran mencapai 100 mL. Semua bahan kemudian diaduk hingga tercampur sempurna dan homogen, sehingga serum siap digunakan. Produk yang telah jadi disimpan pada suhu 20–32°C di tempat gelap dan kering.

Penanganan dan penyimpanan serum dilakukan sesuai dengan praktik keselamatan industri yang baik. Selama proses handling, produk harus ditangani secara higienis, dijauhkan dari sumber panas dan api, serta dihindarkan dari kontak langsung dengan tangan atau permukaan yang tidak steril. Untuk penyimpanan, serum disimpan dalam wadah asli yang tertutup rapat di tempat sejuk dan kering, dengan sirkulasi udara yang memadai. Suhu penyimpanan optimal dijaga pada kisaran 20–32°C.

Tabel 4.2 Komposisi Serum Topikal Ekstrak Buah Kiwi

Bahan	Konsentrasi 2,5%	Konsentrasi 5%	Konsentrasi 10%
<i>Ekstrak kiwi (GE0059)</i>	2,5%	5%	10%
<i>Glycerin</i>	10%	10%	10%
<i>Xanthan Gum</i>	0,5%	0,5%	0,5%
<i>Phenoxyethanol</i>	0,5%	0,5%	0,5%
<i>Aquadest</i>	Ad 100%	Ad 100%	Ad 100%

4.7.3 Perlakuan paparan UVB subkronis

1. Mencit jantan galur BALB/c yang telah diadaptasi selama lima hari disiapkan. Anestesi dilakukan pada mencit dengan campuran ketamin (60 mg/kgBB) dan xylazine (20 mg/kgBB).
2. Rambut pada bagian dorsal mencit dicukur hingga bersih dengan area 5x5 cm.
3. Bagian punggung mencit dipaparkan dengan *UV light* (broadband dengan *peak emission* 302 nm) dengan dosis minimal eritema (MED) 390 mJ/cm²/hari.
4. Paparan UVB dilakukan selama 15 menit/hari, sebanyak 3 kali dalam seminggu, dengan jarak lampu 15 cm selama 2 minggu.
5. Pada kelompok perlakuan diaplikasikan base serum dan serum ekstrak kiwi secara topikal dengan dosis yang telah ditetapkan sebanyak 2,5 ml per aplikasi,⁶⁰ diberikan satu kali sehari pada waktu yang sama (pukul 9 pagi), dimulai sejak hari ke-nol perlakuan.sebelum paparan UVB.
6. Pada hari ke-15 setelah evaluasi selesai, mencit didiamkan dulu selama 24 jam kemudian dieutanasia dengan *Xylazin* 20mg/kgBB dan *Ketamin* dengan dosis 60 mg/kg BB secara *intramuskular* (IM)

untuk persiapan proses pengambilan sampel yaitu pengambilan sampel jaringan dan *biopsi eksisi* pada kulit punggung mencit Wistar dengan ukuran 2x1 cm.

7. Proses *biopsi eksisi* ini dilakukan 24 jam setelah paparan terakhir UVB. Ekstraksi kulit dilakukan dari *epidermis* hingga lapisan *subkutan*, kemudian ditempatkan dalam tabung mikro, dan kemudian disimpan dalam kotak berisi es kering. Hasil *biopsi* kulit yang telah selesai disimpan pada suhu -80°C .

4.7.4 Pengambilan Sampel Jaringan

1. Pengambilan sampel jaringan kulit dilakukan pada hari ke-15 perlakuan.
2. Seluruh mencit dimatikan terlebih dahulu dengan metode dislokasi servikal.
3. Jaringan diambil menggunakan *biopsy punch* berukuran 6 mm pada area kulit yang terpapar UVB.
4. Sampel jaringan disimpan dalam larutan RNA *later* dan dibekukan pada suhu -80°C untuk analisis lebih lanjut.

4.7.5 Analisis Kuantitatif Kadar IL-6 dan MMP-9 dengan ELISA

1. Prosedur Persiapan Sampel Kulit Mencit

Sampel jaringan kulit mencit dipersiapkan untuk analisis ELISA dengan prosedur homogenisasi jaringan guna memperoleh ekstrak protein total yang stabil dan representatif. Setelah mencit

dieuthanasia sesuai protokol etik, jaringan kulit dorsal diambil secara aseptik dan ditimbang sebanyak 50 mg, kemudian segera ditempatkan dalam tabung mikro yang telah didinginkan untuk mencegah degradasi protein. Setiap potongan jaringan ditambahkan buffer lisis dingin (PBS pH 7,4) dengan rasio 10 μ L per mg jaringan. Homogenisasi dilakukan menggunakan bead beater atau sonikator dalam kondisi es untuk memastikan disruption jaringan tanpa menyebabkan kerusakan protein akibat pemanasan. Suspensi kemudian diinkubasi selama 20–30 menit pada suhu 4°C dengan agitasi ringan untuk memaksimalkan proses lisis, dilanjutkan sentrifugasi pada 10.000–12.000 $\times$ g selama 10–15 menit pada 4°C untuk memisahkan debris jaringan.

Supernatan jernih yang mengandung ekstrak protein total diambil kemudian dialiquot ke dalam volume 50–100 μ L untuk mencegah efek degradasi akibat siklus pembekuan-pencairan. Ekstrak disimpan pada –80°C hingga waktu analisis. Sebelum dilakukan ELISA, konsentrasi protein total ditentukan terlebih dahulu dengan metode BCA untuk memastikan normalisasi antar sampel. Sampel kemudian diencerkan menggunakan buffer pengencer kit ELISA (PBS dengan 1% BSA), dengan pengenceran awal yang direkomendasikan berkisar antara 1:5 hingga 1:20 untuk penentuan IL-6 dan MMP-9, disesuaikan berdasarkan hasil uji pendahuluan agar absorbansi berada dalam rentang linier kurva

standar. Ekstrak jaringan terstandarisasi tersebut selanjutnya digunakan sebagai sampel uji pada analisis ELISA untuk mengukur konsentrasi IL-6 dan MMP-9 sebagai indikator inflamasi dan degradasi matriks dermal akibat perlakuan.

2. Prosedur Analisis Kadar IL-6 dan MMP-9 dengan Metode ELISA

Langkah awal pada analisis kadar IL-6 dan MMP-9 dengan menggunakan plat 96-well yang telah dilapisi antibodi penangkap spesifik untuk IL-6 atau MMP-9. Tambahkan 100 μ L blocking buffer (PBS dengan 1% BSA) ke setiap sumuran, inkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C untuk mencegah ikatan non-spesifik, lalu cuci sumuran lima kali dengan 200 μ L PBS containing 0.05% Tween-20 menggunakan pipet atau washer otomatis. Siapkan kurva standar dengan mengencerkan larutan standar IL-6 (0-500 pg/mL) dan MMP-9 (0-10 ng/mL) secara serial dalam delapan sumuran, kemudian tambahkan 100 μ L serum yang telah diencerkan, standar, dan kontrol (positif dan negatif) ke sumuran, inkubasi selama 120 menit pada suhu ruangan. Cuci sumuran lima kali dengan 200 μ L PBS dengan kandungan 0.05% Tween-20, lalu tambahkan 100 μ L antibodi deteksi berlabel HRP spesifik untuk IL-6 atau MMP-9, inkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C. Cuci sumuran kembali lima kali, tambahkan 100 μ L substrat TMB, dan inkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C

hingga warna biru muncul. Tambahkan 100 μ L stop solution (2N asam sulfat) untuk menghentikan reaksi dan mengubah warna menjadi kuning, kemudian membaca *optical density* (OD) pada panjang gelombang 450 nm dengan koreksi pada 570 nm menggunakan microplate reader dalam waktu 30 menit. Hitung konsentrasi IL-6 dan MMP-9 menggunakan kurva standar, validasi dengan kontrol negatif, dan analisis sampel dalam triplikat untuk memastikan koefisien variasi $<15\%$.

4.8 Tempat dan Waktu Penelitian

Pembuatan serum ekstrak kiwi, pemerlihaan, perlakuan hewan coba, dan isolasi sampling jaringan kulit dilakukan di Laboratorium IBL, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, Jawa Tengah (Lampiran 5). Pengukuran kadar MMP-9 dan IL-6 dari sampel jaringan kulit mencit dilakukan di Laboratorium CITO (Lampiran 6). Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2026.

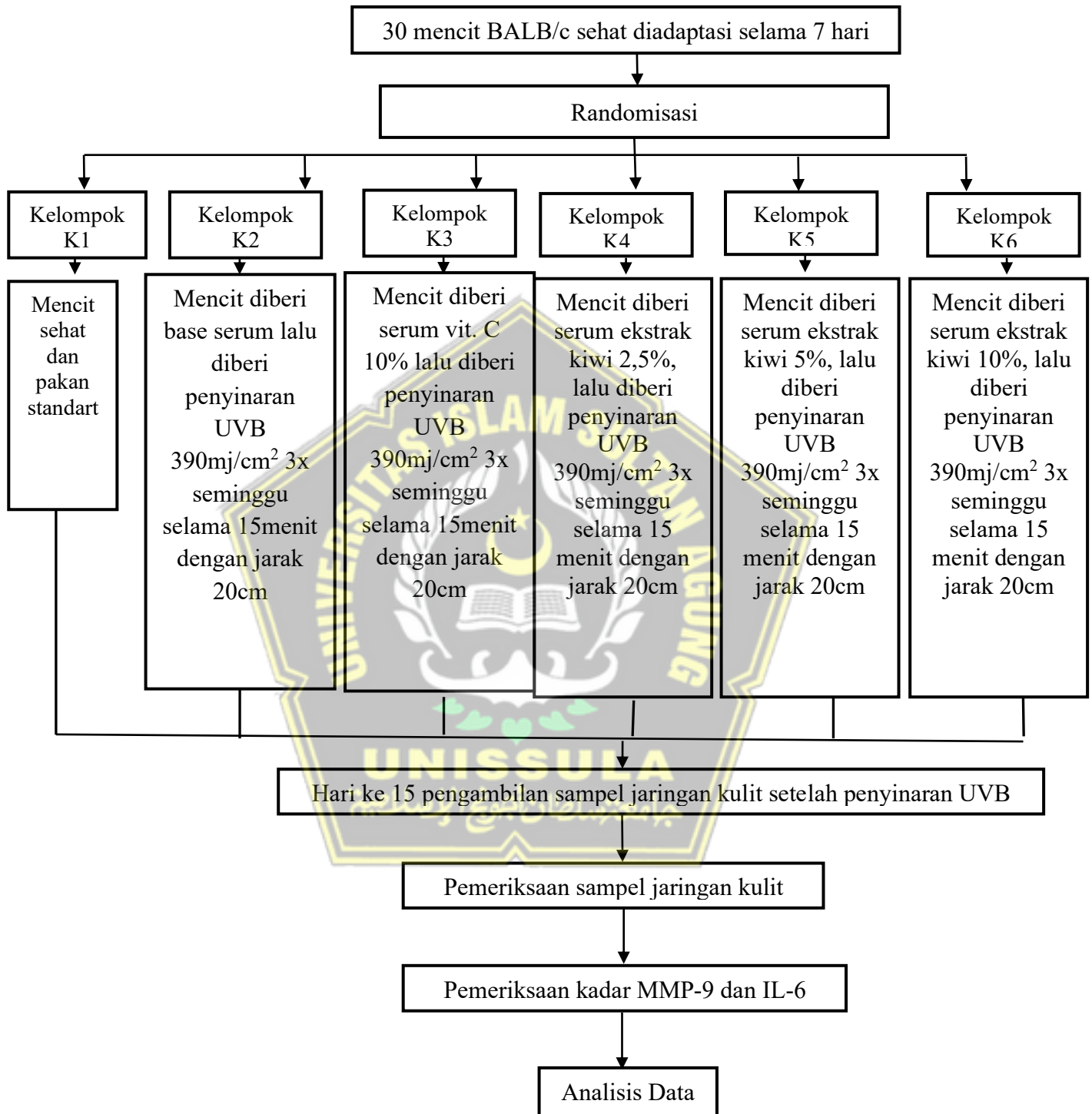
4.9 Analisa Data

Data kadar MMP-9 dan IL-6 dianalisis normalitas distribusi data menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan homogenitas variasi data menggunakan *Levene's Test*. Data kadar IL-6 memiliki sebaran data normal ($p>0,05$) dan varian data homogen ($p>0,05$) sehingga diuji *One Way Anova*. Data kadar MMP-9 yang memiliki sebaran data tidak normal ($p<0,05$) dan varian tidak homogen ($p<0,05$) dilakukan uji

nonparamterik *Kruskal Wallis*. Analisis data menggunakan aplikasi SPSS 26.0 for Windows.



4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.10 Alur Penelitian

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek serum buah kiwi (*Actinidia deliciosa*) terhadap kadar MMP-9 dan IL-6 pada mencit BALB/c yang mendapatkan paparan subkronis sinar ultraviolet B (UVB). Penelitian eksperimental ini berlangsung selama 14 hari dengan 30 ekor mencit BALB/c, yang sebelumnya menjalani masa adaptasi selama 7 hari. Selama penelitian berlangsung, tidak terdapat kematian hewan uji. Setelah adaptasi, mencit dibagi secara acak ke dalam enam kelompok perlakuan, yaitu mencit sehat tanpa paparan UVB (K1), kontrol negatif dengan paparan UVB dan base serum (K2), kontrol positif dengan paparan UVB dan serum vitamin C 10% (K3), serta K4, K5, dan K6 masing-masing terpapar UVB dan diberi serum ekstrak kiwi pada dosis 2,5%, 5%, dan 10%.

Selama perlakuan, serum diberikan sesuai kelompok masing-masing, diikuti paparan UVB dengan dosis 390 mJ/cm² sebanyak tiga kali per minggu selama 15 menit dengan jarak 20 cm, pada minggu pertama dan kedua. Paparan ini bertujuan untuk memicu stres oksidatif dan reaksi inflamasi subkronis pada jaringan kulit. Pada hari ke-15, jaringan kulit dari area paparan UVB diambil untuk analisis kadar MMP-9 dan IL-6. Sebelum pengambilan, mencit dianestesi menggunakan ketamin 50 mg secara subkutan sebanyak 20 μ L, kemudian dilakukan euthanasia. Jaringan kulit seberat $\pm 0,2$ g dimasukkan ke dalam tabung konikal berisi PBS steril dan dianalisis menggunakan metode ELISA.

5.1.1 Hasil Pemeriksaan Kadar MMP-9 pada Jaringan Kulit

Kadar MMP-9 pada jaringan kulit mencit hari ke-15 pasca perlakuan diukur mengevaluasi tingkat remodeling dan degradasi matriks ekstraseluler sebagai respons terhadap kerusakan kulit akibat paparan sinar ultraviolet B (UVB) serta pengaruh pemberian serum ekstrak kiwi (*Actinidia deliciosa*). Hasil pengukuran kadar MMP-9 pada jaringan kulit disajikan pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Deskriptif Rata-rata Kadar MMP-9 dan Uji *Kruskal-Wallis*

Kelompok (n=5)	Kadar MMP-9 (ng/mL) Mean $\pm$ SD	Shapiro– Wilk (p)	Levene’s test (p)	Kruskal– Wallis (p)
K1: Mencit Sehat	2,49 $\pm$ 0,84	0,986		
K2: Kontrol Negatif	2,21 $\pm$ 0,31	0,031		
K3: Kontrol Positif	4,00 $\pm$ 3,91	0,028	0,004	0,198
K4: Kiwi 2,5%	3,01 $\pm$ 0,58	0,263		
K5: Kiwi 5%	2,16 $\pm$ 0,27	0,589		
K6: Kiwi 10%	2,80 $\pm$ 0,34	0,122		

Keterangan:

Shapiro-Wilk = Distribusi tidak normal ($p < 0,05$)

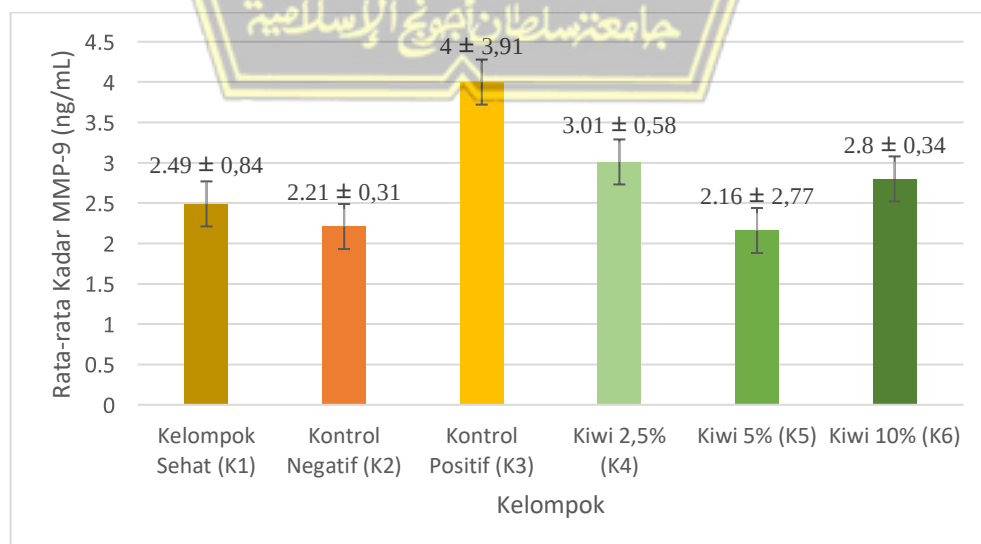
Levene Test = Data tidak homogen ($p < 0,05$)

Kruskal-Wallis = Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$)

Hasil analisis pada Tabel 5.1 menunjukkan adanya perbedaan pola kadar MMP-9 antar kelompok. Dibandingkan kelompok mencit sehat (K1), kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan kadar MMP-9 yang relatif lebih rendah, sedangkan kelompok kontrol positif (K3) menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 yang lebih tinggi. Pada kelompok yang diberikan serum ekstrak kiwi, kadar MMP-9 pada K4 dan K6 cenderung lebih tinggi dibandingkan K5, sementara K5 menunjukkan kadar MMP-9 yang paling rendah di antara

kelompok perlakuan. Apabila dibandingkan dengan kontrol negatif (K2), kelompok perlakuan (K4, K5, dan K6) menunjukkan variasi kadar MMP-9, sedangkan dibandingkan dengan kontrol positif (K3), seluruh kelompok perlakuan menunjukkan kecenderungan penurunan kadar MMP-9.

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa sebagian data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$). Uji *Levene* juga menunjukkan bahwa data tidak homogen ($p = 0,004$). Oleh karena itu, perbandingan antar kelompok dilakukan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p = 0,198$). Temuan ini menandakan bahwa meskipun rata-rata kadar MMP-9 berbeda antar kelompok, pemberian serum ekstrak kiwi pada berbagai dosis tidak menimbulkan perubahan signifikan. Dengan demikian, meskipun terdapat variasi rata-rata kadar MMP-9, pemberian serum ekstrak kiwi pada dosis 2,5–10% tidak menghasilkan perubahan yang signifikan pada ekspresi MMP-9 dibandingkan kontrol.



Gambar 5.1 Perbandingan Kadar MMP-9 antar Kelompok Perlakuan

5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 pada Jaringan Kulit

Pengukuran kadar IL-6 pada jaringan kulit mencit hari ke-15 dilakukan untuk menilai tingkat respon inflamasi akibat paparan UVB dan efek pemberian serum ekstrak kiwi terhadap proses inflamasi tersebut. Hasil deskriptif serta analisis perbandingan antar kelompok menggunakan uji *One Way-ANOVA* disajikan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Deskriptif Rata-rata Kadar IL-6 dan Uji *One Way-ANOVA*

Kelompok (n=5)	Kadar IL-6 (ng/L) Mean $\pm$ SD	Shapiro– Wilk (p)	Levene's test (p)	One Way- ANOVA (p)
K1: Mencit Sehat	13,11 $\pm$ 1,86	0,717	0,238	0,541
K2: Kontrol Negatif	12,10 $\pm$ 1,58	0,771		
K3: Kontrol Positif	11,51 $\pm$ 1,02	0,703		
K4: Kiwi 2,5%	11,42 $\pm$ 1,45	0,628		
K5: Kiwi 5%	10,74 $\pm$ 4,27	0,110		
K6: Kiwi 10%	10,71 $\pm$ 1,49	0,521		

Keterangan:

Shapiro-Wilk = Distribusi normal ($p > 0,05$)

Levene Test = Data homogen ($p > 0,05$)

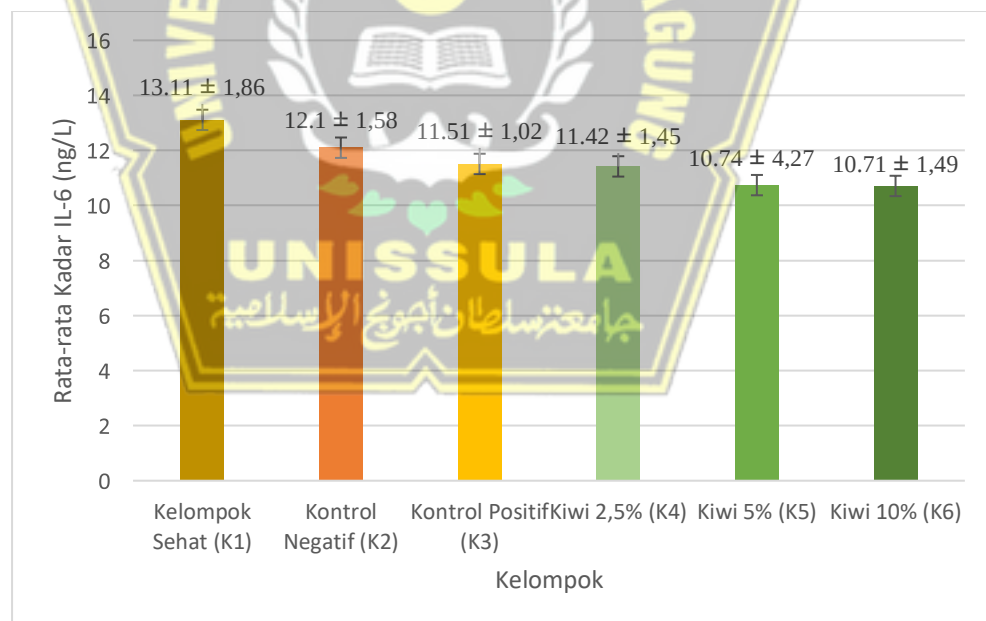
One Way-ANOVA = Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$)

Tabel 5.2 menunjukkan adanya perbedaan kadar IL-6 antar kelompok.

Dibandingkan kelompok mencit sehat (K1), kelompok kontrol negatif (K2) dan kontrol positif (K3) menunjukkan kadar IL-6 yang lebih rendah. Pada kelompok perlakuan, kadar IL-6 pada K4, K5, dan K6 cenderung lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, dengan penurunan yang lebih jelas pada kelompok serum ekstrak kiwi dosis 5% dan 10%. Jika dibandingkan dengan kontrol negatif (K2), seluruh kelompok perlakuan menunjukkan kecenderungan penurunan kadar IL-6, sedangkan dibandingkan dengan

kontrol positif (K3), kelompok perlakuan juga menunjukkan pola penurunan yang relatif serupa.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ($p>0,05$), dan uji *Levene* menunjukkan data homogen ($p=0,238$). Analisis perbandingan antar kelompok dilanjutkan dengan menggunakan *One Way-ANOVA* karena varian data yang normal dan homogen. Hasil uji *One Way-ANOVA* menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antar pasangan kelompok dengan nilai $p=0,541$. Oleh karena itu, meskipun terdapat variasi rata-rata kadar IL-6, pemberian serum ekstrak kiwi pada berbagai dosis tidak menghasilkan perubahan bermakna secara statistik pada kadar IL-6 dibandingkan kontrol.



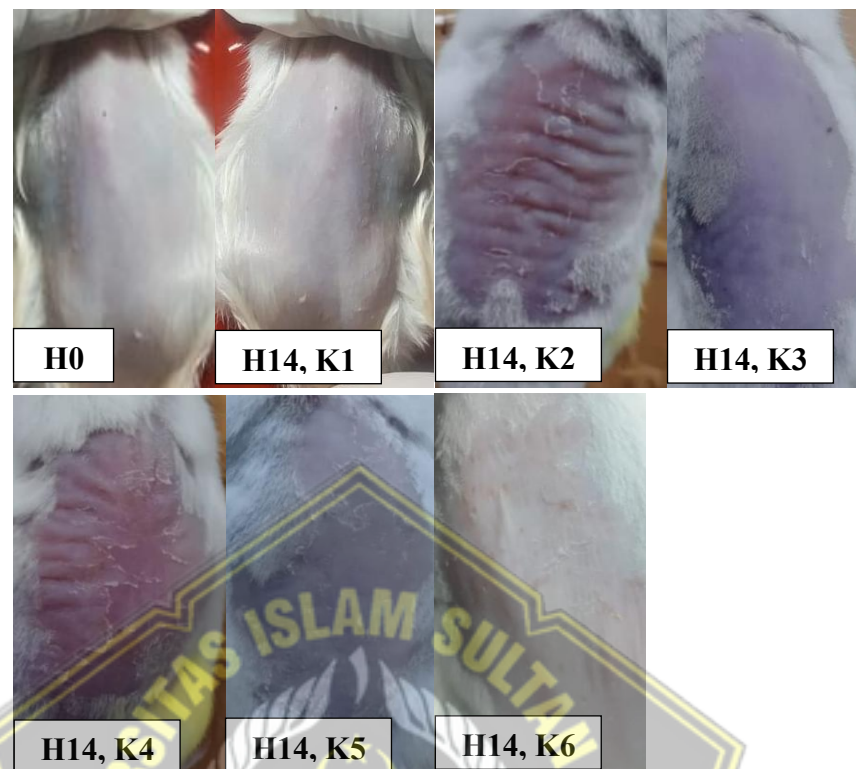
Gambar 5.2 Perbandingan Kadar IL-6 antar Kelompok Perlakuan

5.1.3 Gambaran Makroskopis pada Kulit yang Terpapar UVB Subkronis Antar Kelompok

Observasi makroskopis dilakukan untuk menggambarkan kondisi kulit mencit sebelum perlakuan dan untuk mengidentifikasi perubahan yang terjadi selama paparan UVB hingga hari ke-14. Pengamatan ini bertujuan memastikan bahwa kondisi awal kulit antar kelompok berada pada keadaan yang sebanding, serta untuk mengevaluasi respons kulit terhadap paparan UVB dan pemberian serum ekstrak kiwi.

Aspek yang dinilai meliputi perubahan warna kulit, intensitas kemerahan, keberadaan pembengkakan, serta karakteristik permukaan kulit pada masing-masing kelompok. Pada hari ke-0 (H0), seluruh mencit menunjukkan kondisi kulit yang seragam, tanpa tanda iritasi, eritema, maupun kelainan struktur kulit. Kelompok K1 sebagai kelompok sehat mempertahankan kondisi kulit normal selama periode penelitian dan digunakan sebagai pembanding fisiologis tanpa paparan UVB.

Selama masa perlakuan, mencit pada kelompok K2 hingga K6 memperoleh serum sesuai kelompok masing-masing, diikuti paparan UVB subkronis dengan dosis 390 mJ/cm^2 sebanyak tiga kali per minggu, kemudian kembali diberikan serum setelah paparan. Pola perlakuan ini diulang selama 14 hari untuk mensimulasikan paparan UVB yang bersifat berulang pada jaringan kulit. Gambaran makroskopis kulit mencit setelah periode perlakuan disajikan pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3 Gambaran Makroskopis Hari ke-0 (H0) dan Gambaran Makroskopis Kulit Terpapar UVB Subkronis pada Hari ke-14 Antar Kelompok Perlakuan (K1: Kelompok sehat, K2: Kontrol negatif, K3: Kontrol positif, K4: Serum Ekstrak Kiwi 2,5%, K5: Serum Ekstrak Kiwi 5%, K6: Serum Ekstrak Kiwi 10%)

Hasil pengamatan pada hari ke-14 menunjukkan adanya perbedaan respons kulit antar kelompok. Kelompok K2 (kontrol negatif), yang hanya terpapar UVB dan diberikan base serum, memperlihatkan peningkatan kemerahan, permukaan kulit yang tidak rata, serta munculnya kerutan dan pembengkakan ringan. Temuan ini mencerminkan terjadinya kerusakan matriks ekstraseluler dan respons inflamasi akibat paparan UVB.

Kelompok K3 (kontrol positif) menunjukkan kondisi kulit yang relatif lebih baik dibanding kelompok kontrol negatif, ditandai dengan penurunan intensitas eritema dan tekstur kulit yang lebih halus. Hal ini mengindikasikan

adanya efek protektif dari perlakuan kontrol positif terhadap kerusakan jaringan kulit.

Kelompok perlakuan yang diberikan serum ekstrak kiwi (K4, K5, dan K6) memperlihatkan perubahan kondisi kulit dengan tingkat perbaikan yang bervariasi antar dosis. Pada kelompok K4, kulit tampak mengalami perbaikan ringan, ditandai dengan warna yang sedikit lebih cerah dan permukaan yang relatif lebih halus dibanding kontrol negatif, meskipun masih terlihat kemerahan pada area punggung serta kerutan tipis pada permukaan kulit. Pada kelompok K5, perbaikan kondisi kulit tampak lebih nyata. Warna kulit terlihat lebih seragam dan tekstur permukaan lebih halus dibanding K4, walaupun masih terdapat perbedaan warna jika dibandingkan dengan kelompok sehat.

Kelompok K6 menunjukkan gambaran kulit yang lebih stabil, dengan warna yang relatif merata dan tidak tampak kemerahan yang jelas, meskipun masih dijumpai beberapa flek pada permukaan kulit. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa pemberian serum ekstrak kiwi dapat memperbaiki perubahan morfologi kulit akibat paparan UVB. Perbaikan tersebut diduga terkait dengan peran senyawa bioaktif dalam ekstrak kiwi yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, sehingga membantu menekan proses stres oksidatif dan respons inflamasi serta mendukung pemulihan struktur jaringan kulit.

Perbedaan gambaran makroskopis antar kelompok tersebut mengindikasikan bahwa serum ekstrak kiwi berpotensi menghambat proses

degradasi matriks ekstraseluler dan respon inflamasi yang dipicu oleh paparan UVB. Oleh karena itu, pengamatan makroskopis memberikan dasar penting dalam interpretasi perubahan kadar MMP-9 dan IL-6 pada kulit mencit BALB/c yang terpapar UVB subkronis.

5.2 Pembahasan

Analisis kadar MMP-9 pada jaringan kulit mencit menunjukkan variasi antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol positif (K3), yang terpapar UVB dan diberikan serum vitamin C 10%, memiliki kadar MMP-9 tertinggi yaitu $4,00 \pm 3,91$ ng/mL. Meskipun vitamin C dikenal sebagai antioksidan yang dapat menurunkan stres oksidatif dan menekan ekspresi MMP-9, beberapa mekanisme biologis dapat menjelaskan peningkatan ini. Vitamin C memiliki dua sisi efek, yaitu sebagai antioksidan pada dosis fisiologis dan sifat *pro-oksidan* pada kondisi tertentu, termasuk kemungkinan menghasilkan radikal bebas, berinteraksi dengan logam transisi, atau memengaruhi jalur stres seluler. Ketika terjadi ketidakseimbangan redoks atau kelebihan metabolit oksidatif, vitamin C dapat menghasilkan ROS yang justru memicu aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B atau AP-1 yang meningkatkan ekspresi gen-gen protease seperti MMP-9 oleh fibroblas dan keratinosit.⁶¹

Kelompok serum kiwi 2,5% (K4) menunjukkan kadar MMP-9 yang lebih rendah dibanding K3, menunjukkan bahwa ekstrak kiwi pada dosis rendah mulai memberikan efek protektif terhadap degradasi matriks. Kandungan vitamin C, vitamin E, dan polifenol dalam kiwi kemungkinan menekan aktivasi jalur inflamasi dan stres oksidatif, sehingga menurunkan ekspresi MMP-9.³³ Kelompok dosis 5% (K5) memiliki kadar terendah, menunjukkan efek protektif paling optimal, karena

jumlah bioaktif dalam serum cukup untuk menghambat aktivitas NF- κ B dan AP-1 secara efektif, mengurangi produksi MMP-9 oleh fibroblas dan keratinosit yang terpapar UVB.⁵

Pada dosis 10% (K6), kadar MMP-9 sedikit lebih tinggi dibanding dosis 5%. Hal ini dapat dijelaskan dengan efek dosis non-linier, di mana peningkatan konsentrasi ekstrak tidak selalu memperkuat efek protektif. Banyak fitokimia dari tumbuhan menunjukkan respon dosis-konsentrasi yang *nonmonotonic* atau biphasic, di mana respons biologis pada dosis rendah berbeda atau bahkan berlawanan dengan respons pada dosis tinggi. Ini dapat menyebabkan efek yang tidak sebanding hanya karena peningkatan konsentrasi ekstrak saja.⁶² Beberapa studi menunjukkan bahwa pada dosis tinggi, antioksidan tertentu dapat mengalami *pro-oksidan* atau memicu respons adaptif sel yang meningkatkan ekspresi MMP-9.⁶³

Kelompok kontrol negatif (K2), yang terpapar UVB dan hanya menerima base serum, memiliki kadar MMP-9 2 sedikit lebih rendah dari mencit sehat (K1). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh efek pelindung fisik base serum yang mengurangi sebagian stres UVB, meskipun tidak ada efek bioaktif nyata.⁶⁴ Mencit sehat (K1), tanpa paparan UVB, menunjukkan kadar MMP-9 normal, mencerminkan ekspresi basal enzim yang berperan dalam pemeliharaan matriks kulit dan homeostasis jaringan. Penelitian tahun 2025 menyebutkan bahwa respons ekspresi MMP-9 terhadap paparan UVB tidak selalu konsisten antara model *in vitro* dan *in vivo*. Perbedaan dosis iradiasi, karakteristik spesies, serta lingkungan

biologis jaringan dapat menyebabkan variasi ekspresi MMP-9, sehingga peningkatan MMP-9 tidak selalu ditemukan pada semua model hewan.⁶⁵

Temuan ini konsisten dengan penelitian terdahulu pada *Actinidia polygama* dan *Actinidia chinensis*, yang menunjukkan bahwa ekstrak tanaman dari genus *Actinidia* dapat menurunkan ekspresi MMP yang meningkat akibat paparan UVB, termasuk MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, melalui penekanan jalur ROS-MAPK/AP-1 dan pengurangan stres oksidatif. Dalam penelitian ini, serum kiwi menurunkan kadar MMP-9 dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberikan vitamin C pada kulit yang dipapar UVB, menunjukkan efek protektif terhadap degradasi matriks akibat paparan UVB.^{7,8,11} Meskipun perbandingan dengan kontrol negatif menunjukkan variasi antar dosis, mekanisme biologis yang diamati sejalan dengan literatur sebelumnya, yaitu senyawa bioaktif dalam kiwi, termasuk vitamin C, vitamin E, dan polifenol, dapat menekan jalur inflamasi dan aktivitas MMP, mendukung homeostasis dan remodeling matriks kulit setelah paparan UVB.

Paparan UVB mempengaruhi degradasi matriks ekstraseluler melalui regulasi MMP-9 dan juga memicu respons inflamasi pada kulit, yang tercermin dari perubahan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6, sehingga analisis kedua biomarker ini diperlukan untuk memahami efek protektif serum ekstrak kiwi secara menyeluruh. Hasil pengukuran kadar IL-6 pada jaringan kulit mencit menunjukkan pola yang menarik terkait paparan UVB dan pemberian serum ekstrak kiwi. Mencit sehat (K1) yang tidak terpapar UVB merepresentasikan kondisi *baseline* inflamasi normal pada kulit.

Paparan UVB diketahui memicu pembentukan radikal bebas dan ROS yang dapat mengaktifasi jalur inflamasi seperti NF- κ B dan MAPK, sehingga merangsang produksi sitokin proinflamasi termasuk IL-6.²⁵ Oleh karena itu, secara teori, kelompok yang terpapar UVB seharusnya menunjukkan peningkatan IL-6 dibanding mencit sehat. Namun, kelompok kontrol negatif (K2), yang terpapar UVB dan hanya diberikan base serum memiliki kadar IL-6 sedikit lebih rendah dibanding mencit sehat. Penurunan ini kemungkinan tidak mencerminkan efek protektif bioaktif dari base serum, karena serum dasar tidak mengandung antioksidan atau senyawa antiinflamasi yang mampu menghambat jalur stres oksidatif. Perbedaan ini lebih mungkin dipengaruhi oleh variabilitas biologis antar individu, perbedaan respons jaringan terhadap UVB, atau efek hidrasi minor dari serum yang dapat memodulasi *microenvironment* kulit.^{66,67}

Kelompok kontrol positif (K3), yang terpapar UVB dan menerima serum vitamin C 10%, menunjukkan kadar IL-6 yang lebih rendah. Penurunan ini konsisten dengan efek antioksidan vitamin C, yang menetralkan ROS, menghambat aktivasi jalur NF- κ B dan AP-1, dan menurunkan transkripsi sitokin proinflamasi seperti IL-6. Efek ini menunjukkan bahwa pemberian antioksidan topikal dapat mengurangi respons inflamasi akibat UVB.⁶⁸ Meski demikian, efek vitamin C bersifat non-linier, di mana pada dosis tinggi atau paparan subkronis, vitamin C dapat berperilaku sebagai pro-oksidan ringan, menghasilkan ROS tambahan, dan memodulasi ekspresi sitokin tertentu.⁶²

Pada kelompok serum kiwi (K4–K6), terlihat penurunan kadar IL-6 yang lebih konsisten dibanding kontrol positif. Penurunan ini dapat dijelaskan oleh

kandungan bioaktif dalam kiwi, seperti vitamin C, vitamin E, dan polifenol, yang memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi. Senyawa tersebut menekan pembentukan ROS dan menghambat aktivasi jalur NF- κ B dan MAPK, sehingga mengurangi sintesis IL-6 oleh keratinosit dan fibroblas yang terpapar UVB.^{33,69,70} Efek paling optimal terlihat pada dosis 5–10%. Namun, variabilitas yang relatif tinggi pada kelompok K5 menunjukkan bahwa respons jaringan terhadap dosis ekstrak tidak sepenuhnya bersifat linier. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh mekanisme adaptasi seluler serta interaksi antar senyawa bioaktif dalam serum yang dapat memodulasi respons biologis.⁷¹ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa ekstrak kiwi mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α pada sel imun yang teraktivasi.⁶

Secara keseluruhan, pola data menunjukkan bahwa serum ekstrak kiwi mampu menekan produksi IL-6 yang diinduksi UVB, menegaskan potensi antiinflamasi dan protektif dari bioaktif kiwi pada jaringan kulit. Penurunan IL-6 yang lebih nyata pada kelompok serum dibanding kontrol positif menunjukkan bahwa efek antioksidan dari kiwi lebih efektif daripada vitamin C tunggal dalam konteks paparan UVB subkronis. Temuan ini konsisten dengan literatur yang menunjukkan bahwa kombinasi senyawa antioksidan alami dari tumbuhan dapat menurunkan sitokin proinflamasi dan mereduksi stres oksidatif pada model kulit yang terpapar UV.^{71,72}

Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa studi terdahulu menunjukkan bahwa ekstrak *Actinidia deliciosa* memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan

mekanisme menekan produksi sitokin pro-inflamasi termasuk IL-6 pada model sel yang diaktivasi oleh LPS, serta mampu menurunkan peningkatan IL-6 dalam model hewan lain melalui modulasi jalur inflamasi. Meskipun literatur saat ini belum melaporkan secara langsung efek topikal ekstrak kiwi terhadap kadar IL-6 setelah paparan UVB, aktivitas anti-inflamasi ekstrak kiwi terhadap IL-6 dalam konteks lain mendukung landasan biologis bahwa senyawa bioaktif dalam kiwi berpotensi memodulasi respons inflamasi pada kulit setelah UVB.^{6,73}

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil. Pertama, adanya variabilitas respons individu pada hewan uji dapat memengaruhi hasil penelitian. Perbedaan kondisi fisiologis, respons imun, dan adaptasi terhadap paparan UVB maupun perlakuan yang diberikan berpotensi menyebabkan fluktuasi nilai biomarker yang diamati, meskipun perlakuan dilakukan dengan prosedur yang sama.^{74,75}

Keterbatasan selanjutnya adalah penelitian ini belum mengevaluasi efek jangka panjang dari paparan UVB dan pemberian perlakuan. Pengamatan hanya dilakukan pada periode tertentu, sehingga belum dapat menggambarkan secara komprehensif dampak berkelanjutan terhadap proses inflamasi, degradasi matriks, maupun mekanisme perbaikan jaringan kulit dalam jangka waktu yang lebih panjang. Ketiga, penelitian ini menggunakan satu variasi dosis UVB, durasi paparan, dan waktu pengambilan sampel tertentu.⁷⁶ Keempat, penelitian ini belum mengevaluasi kandungan senyawa aktif dalam serum ekstrak kiwi secara kuantitatif, sehingga hubungan antara konsentrasi senyawa bioaktif dan efek biologis yang diamati belum dapat dijelaskan secara spesifik. Oleh karena itu,

diperlukan penelitian lanjutan dengan desain yang lebih komprehensif untuk mengevaluasi efek jangka panjang, variasi dosis dan durasi paparan UVB, serta mekanisme molekuler yang mendasari respons inflamasi dan degradasi matriks pada jaringan kulit.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Pemberian serum ekstrak kiwi (*Actinidia deliciosa*) pada jaringan kulit mencit BALB/c yang dipapar UVB subkronis menunjukkan kecenderungan memengaruhi kadar MMP-9 dan IL-6, namun perubahan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$).
2. Paparan UVB subkronis pada mencit BALB/c tidak menyebabkan perubahan kadar MMP-9 dan IL-6 yang bermakna secara statistik ($p>0,05$). Namun, secara deskriptif terdapat penurunan kadar MMP-9 dari $2,49 \pm 0,84$ ng/mL (K1) menjadi $2,21 \pm 0,31$ ng/mL (K2) dan penurunan kadar IL-6 dari $13,11 \pm 1,86$ ng/L (K1) menjadi $12,10 \pm 1,58$ ng/L (K2).
3. Pemberian serum ekstrak kiwi dosis 2,5%, 5%, dan 10% pada mencit BALB/c yang terpapar UVB subkronis, menunjukkan variasi kadar MMP-9 dibandingkan kontrol negatif, dengan kecenderungan penurunan kadar MMP-9 terutama pada dosis 5% dan 10%, meskipun perbedaannya tidak signifikan secara statistik.
4. Pemberian serum ekstrak kiwi dosis 2,5%, 5%, dan 10% pada mencit BALB/c yang terpapar UVB subkronis, menunjukkan kecenderungan penurunan kadar IL-6 yang searah dengan peningkatan dosis ekstrak kiwi, meskipun tidak signifikan secara statistik.

5. Perbandingan kadar MMP-9 dan IL-6 antar kelompok sehat, kontrol negatif, dan perlakuan serum ekstrak kiwi (2,5%, 5%, 10%) menunjukkan adanya variasi kadar antar kelompok, namun perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik.

6.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengukur biomarker stres oksidatif atau biomarker inflamasi tambahan, yang dapat menjelaskan mekanisme pengaruh paparan UVB terhadap kadar MMP-9 dan IL-6.
2. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengukur kandungan vitamin C dalam serum kiwi, sehingga efek protektif terhadap paparan UVB dapat dikaitkan langsung dengan komponen bioaktif utamanya
3. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menganalisis kandungan senyawa aktif dalam serum ekstrak kiwi secara kuantitatif agar hubungan antara komponen bioaktif dan efek biologis yang dihasilkan dapat dijelaskan secara lebih spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rodríguez-Martínez B, Ferreira-Santos P, Gullón B, Teixeira JA, Botelho CM, Yáñez R. Exploiting the Potential of Bioactive Molecules Extracted by Ultrasounds from Avocado Peels—Food and Nutraceutical Applications. *Antioxidants*. 2021 Sep 16;10(9):1475.
2. Zhang M, Lin Y, Han Z, Huang X, Zhou S, Wang S, et al. Exploring mechanisms of skin aging: insights for clinical treatment. *Front Immunol*. 2024 Nov 8;15.
3. Feng C, Chen X, Yin X, Jiang Y, Zhao C. Matrix Metalloproteinases on Skin Photoaging. *J Cosmet Dermatol*. 2024 Dec 4;23(12):3847–62.
4. Bagher AM. Topical β -Caryophyllene for Dermatologic Disorders: Mechanisms, Human Evidence, and Clinical Translation. *Pharmaceuticals*. 2025 Oct 23;18(11):1605.
5. Moysidou AM, Cheimpeloglou K, Koutra SI, Finos MA, Ofrydopoulou A, Tsoupras A. A Comprehensive Review on the Antioxidant and Anti-Inflammatory Bioactives of Kiwi and Its By-Products for Functional Foods and Cosmetics with Health-Promoting Properties. *Applied Sciences*. 2024 Jul 9;14(14):5990.
6. D'Eliseo D, Pannucci E, Bernini R, Campo M, Romani A, Santi L, et al. In vitro studies on anti-inflammatory activities of kiwifruit peel extract in human THP-1 monocytes. *J Ethnopharmacol*. 2019 Apr;233:41–6.
7. Lee JM, Park SJ, Kim Y jin, Kim SY, Jang Y na, Park A yeon, et al. Actinidia polygama Water Extract (APWE) Protects Against UVB-Induced Photoaging via MAPK/AP-1 and TGF β -Smad Pathway. *Ann Dermatol*. 2024;36(1):18.
8. Kim Y, Lee JO, Kim S, Lee JM, Lee E, Na J, et al. Effect of A. polygama APEE (Actinidia polygama ethanol extract) or APWE (Actinidia polygama water extract) on wrinkle formation in UVB-irradiated hairless mice. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Jan 19;22(1):311–9.
9. Deng W, Yang QN, Wu DT, Li J, Liu HY, Hu YC, et al. Comparison of Protective Effects of Polyphenol-Enriched Extracts from Thinned Immature Kiwifruits and Mature Kiwifruits against Alcoholic Liver Disease in Mice. *Foods*. 2024 Sep 26;13(19):3072.
10. Tsiapali OI, Kontaxi NI, Pavlidis K, Ofrydopoulou A, Prokopiou V, Letsiou S, et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Anti-UV Creams Enriched with Natural Extracts from Avocado, Apple, and Kiwi By-Products, with and Without Nanobubbles. *Cosmetics*. 2025 Oct 16;12(5):231.
11. Jung JM, Kim SY, Kwon OY, Lee SH. Actinidia chinensis Planch Ameliorates Photoaging in UVB-Irradiated NIH-3T3 Cells and SKH-1 Hairless Mice by Controlling the Reactive Oxygen Species/AKT Pathway. *Antioxidants*. 2024 Sep 6;13(9):1091.
12. Ferrara F, Yan X, Pecorelli A, Guiotto A, Colella S, Pasqui A, et al. Combined exposure to UV and PM affect skin oxinflammatory responses and it is prevented by antioxidant mix topical application: Evidences from clinical study. *J Cosmet Dermatol*. 2024 Aug 8;23(8):2644–56.

13. McDaniel DH, Waugh JM, Jiang LI, Stephens TJ, Yaroshinsky A, Mazur C, et al. Evaluation of the Antioxidant Capacity and Protective Effects of a Comprehensive Topical Antioxidant Containing Water-soluble, Enzymatic, and Lipid-soluble Antioxidants. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Apr;12(4):46–53.
14. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 2;17(6):868.
15. Rashid ZA, Bardaweel SK. Novel Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Inhibitors in Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 28;24(15):12133.
16. Markelova E V., Yushchuk VN, Chepurnova NS, Visyagina MA, Knysh S V., Chagina EA. Study of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Blood Serum of Healthy Men of Different Ages Exposed to Risk Factors. *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2025 Mar 10;15(1):6–12.
17. Lord JR, Mashayekhi F, Salehi Z. How matrix metalloproteinase (MMP)-9 (rs3918242) polymorphism affects MMP-9 serum concentration and associates with autism spectrum disorders: A case-control study in Iranian population. *Dev Psychopathol*. 2022 Aug 1;34(3):882–8.
18. Morizane Y, Thanos A, Takeuchi K, Murakami Y, Kayama M, Trichonas G, et al. AMP-activated Protein Kinase Suppresses Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Mouse Embryonic Fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 May;286(18):16030–8.
19. Gordon GM, Ledee DR, Feuer WJ, Fini ME. Cytokines and signaling pathways regulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in corneal epithelial cells. *J Cell Physiol*. 2009 Nov 22;221(2):402–11.
20. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 are Independently Associated With Psychosocial Factors in a Middle-Aged Normal Population. *Psychosom Med*. 2009 Apr;71(3):292–300.
21. Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*. 2012 Nov;33(11):571–7.
22. Narazaki M, Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 9;19(11):3528.
23. Guo Q, Jin Y, Chen X, Ye X, Shen X, Lin M, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4;9(1):53.
24. Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, Elchaki R, Khan KMF, Dannenberg AJ, et al. IL-6-Mediated Induction of Matrix Metalloproteinase-9 Is Modulated by JAK-Dependent IL-10 Expression in Macrophages. *The Journal of Immunology*. 2014 Jan 1;192(1):349–57.
25. Ansary TM, Hossain MdR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 12;22(8):3974.

26. Yao X, Tang P, Li Z, Li D, Liu Y, Huang H. The First Complete Chloroplast Genome Sequences in Actinidiaceae: Genome Structure and Comparative Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 5;10(6):e0129347.
27. Richardson DP, Ansell J, Drummond LN. The nutritional and health attributes of kiwifruit: a review. *Eur J Nutr*. 2018 Dec 22;57(8):2659–76.
28. Arteni AA, Fradot M, Galzerano D, Mendes-Pinto MM, Sahel JA, Picaud S, et al. Structure and Conformation of the Carotenoids in Human Retinal Macular Pigment. *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0135779.
29. Yang HR, Zahan MN, Hwang DH, Prakash RLM, Ravi DA, Hong IH, et al. The Therapeutic Potential of Kiwi Extract as a Source of Cysteine Protease Inhibitors on DNCB-Induced Atopic Dermatitis in Mice and Human Keratinocyte HaCaT Cells. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 12;26(4):1534.
30. Singh A, Yau YF, Leung KS, El-Nezami H, Lee JCY. Interaction of Polyphenols as Antioxidant and Anti-Inflammatory Compounds in Brain–Liver–Gut Axis. *Antioxidants*. 2020 Jul 26;9(8):669.
31. Mamun A Al, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Polyphenols Targeting NF- κ B Pathway in Neurological Disorders: What We Know So Far? *Int J Biol Sci*. 2024;20(4):1332–55.
32. He X, Fang J, Chen X, Zhao Z, Li Y, Meng Y, et al. *Actinidia chinensis* Planch.: A Review of Chemistry and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 30;10.
33. Moysidou AM, Cheimpeloglou K, Koutra SI, Manousakis V, Ofrydopoulou A, Shiels K, et al. In Vitro Antioxidant, Antithrombotic and Anti-Inflammatory Activities of Bioactive Metabolites Extracted from Kiwi and Its By-Products. *Metabolites*. 2025 Jun 13;15(6):400.
34. Sasidharan O, Gholap A, Rastogi R. A Review of Clinical Efficacy of Topical Vitamin C and Its Derivatives. *Pharmaceutical Science and Technology*. 2023 Sep 6;
35. Draelos ZD, Diaz I, Namkoong J, Wu J, Boyd T. Efficacy Evaluation of a Topical Hyaluronic Acid Serum in Facial Photoaging. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Aug 26;11(4):1385–94.
36. Michalak M, Pierzak M, Kręcis B, Suliga E. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. *Nutrients*. 2021 Jan 12;13(1):203.
37. Li HY, Yuan Q, Yang YL, Han QH, He JL, Zhao L, et al. Phenolic Profiles, Antioxidant Capacities, and Inhibitory Effects on Digestive Enzymes of Different Kiwifruits. *Molecules*. 2018 Nov 13;23(11):2957.
38. Ma Y, Li C, Su W, Sun Z, Gao S, Xie W, et al. Carotenoids in Skin Photoaging: Unveiling Protective Effects, Molecular Insights, and Safety and Bioavailability Frontiers. *Antioxidants*. 2025 May 11;14(5):577.
39. Yarani R, Mansouri K, Mohammadi-Motlagh HR, Bakhtiari M, Mostafaie A. New procedure for epidermal cell isolation using kiwi fruit actinidin, and improved culture of melanocytes in the presence of leukaemia inhibitory factor and forskolin. *Cell Prolif*. 2013 Jun 10;46(3):348–55.
40. Gomes SM, Miranda R, Santos L. Sustainable Cosmetics: Valorisation of Kiwi (*Actinidia deliciosa*) By-Products by Their Incorporation into a Moisturising Cream. *Sustainability*. 2023 Sep 22;15(19):14059.

41. Wang S, Qiu Y, Zhu F. Kiwifruit (*Actinidia* spp.): A review of chemical diversity and biological activities. *Food Chem.* 2021 Jul;350:128469.
42. Brenner M, Hearing VJ. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin [†]. *Photochem Photobiol.* 2008 May 16;84(3):539–49.
43. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel M, Trost A, Richter K. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules.* 2015 Apr 21;5(2):545–89.
44. Muthusamy V, Piva TJ. The UV response of the skin: a review of the MAPK, NFκB and TNFα signal transduction pathways. *Arch Dermatol Res.* 2010 Jan 16;302(1):5–17.
45. Wei M, He X, Liu N, Deng H. Role of reactive oxygen species in ultraviolet-induced photodamage of the skin. *Cell Div.* 2024 Jan 12;19(1):1.
46. Zhang Q, Qiao S, Yang C, Jiang G. Nuclear factor-kappa B and effector molecules in photoaging. *Cutan Ocul Toxicol.* 2022 Apr 3;41(2):187–93.
47. Ansary TM, Hossain MdR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 12;22(8):3974.
48. Kim DJ, Iwasaki A, Chien AL, Kang S. UVB-mediated DNA damage induces matrix metalloproteinases to promote photoaging in an AhR- and SP1-dependent manner. *JCI Insight.* 2022 May 9;7(9).
49. Iwasawa H, Morita E, Yui S, Yamazaki M. Anti-oxidant Effects of Kiwi Fruit in Vitro and in Vivo. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(1):128–34.
50. Gęgotek A, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Activity of Ascorbic Acid. *Antioxidants.* 2022 Oct 7;11(10):1993.
51. Hussien NH amin, Abdulla SK, Ali NM, Ahmed VA, Hasan AH, Qadir EE. Role of antioxidants in skin aging and the molecular mechanism of ROS: A comprehensive review. *Aspects of Molecular Medicine.* 2025 Jun;5:100063.
52. Wang T, P. A. Applications of Biotechnology in Kiwifruit (*Actinidia*). In: *Innovations in Biotechnology.* InTech; 2012.
53. Michalak M, Pierzak M, Kręcis B, Suliga E. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. *Nutrients.* 2021 Jan 12;13(1):203.
54. de Dormael R, Bastien P, Sextius P, Gueniche A, Ye D, Chevalier V, et al. Vitamin C Prevents Ultravioletinduced Pigmentation in Healthy Volunteers: Bayesian Metaanalysis Results from 31 Randomized Controlled versus Vehicle Clinical Studies. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2019;12(2):E53–9.
55. Zhou Y, Bai R, Huang Y, Li W, Chen J, Cheng Z, et al. The anti-photoaging effect of C-phycocyanin on ultraviolet B-irradiated BALB/c-nu mouse skin. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Aug 22;11.
56. Dumaria CH, Wiraguna AA, Pangkahila W. Krim Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus*) 10% Sama Efektifnya dengan Krim Hidrokuinon 4% dalam Mencegah Peningkatan Jumlah Melanin Kulit Marmut (*Cavia porcellus*) yang Dipapar Sinar Ultraviolet B. *JURNAL BIOMEDIK (JBM).* 2018 Jul 11;10(2).

57. Skobowiat C, Postlethwaite AE, Slominski AT. Skin Exposure to Ultraviolet B Rapidly Activates Systemic Neuroendocrine and Immunosuppressive Responses. *Photochem Photobiol.* 2017 Jul;93(4):1008–15.
58. Choi SY, Bin BH, Kim W, Lee E, Lee TR, Cho EG. Exposure of human melanocytes to UVB twice and subsequent incubation leads to cellular senescence and senescence-associated pigmentation through the prolonged p53 expression. *J Dermatol Sci.* 2018 Jun;90(3):303–12.
59. Ihwah A, Deoranto P, Wijana S, Dewi IA. Comparative study between Federer and Gomez method for number of replication in complete randomized design using simulation: study of Areca Palm (*Areca catechu*) as organic waste for producing handicraft paper. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2018 Mar;131:012049.
60. Octavia C, Gunadi JW, Adhika OA, Ishak L, Jasaputra DK, Rosali AE, et al. The effect of saffron serum on collagen density, inflammatory gene expression, and autophagy in UVB-exposed Wistar rats. *Universa Medicina.* 2024 Dec 5;43(3):329–39.
61. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszevska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients.* 2020 May 21;12(5):1501.
62. Jodynys-Liebert J, Kujawska M. Biphasic Dose-Response Induced by Phytochemicals: Experimental Evidence. *J Clin Med.* 2020 Mar 6;9(3):718.
63. Sotler R, Poljšak B, Dahmane R, Jukić T, Pavan Jukić D, Rotim C, et al. Prooxidant Activities Of Antioxidants And Their Impact On Health. *Acta Clin Croat.* 2019 Dec;58(4):726–36.
64. Meterfi FS, Zoudji S, Bendjeffell NE, Messali R, Boudjelal F, El Mezouar C, et al. Passive physical barrier modulates UVB-induced METosis-related MPO expression and activity, 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase, and the shift of tissue-resident macrophages toward M1-associated iNOS. *Front Immunol.* 2025 Aug 14;16.
65. Huang Y, Song J, Wang Z, Zhu S, Hu Y, Gan X, et al. Antiphotaging effects of a group of antioxidant peptides through downregulating matrix metalloproteinases and inflammation factors. *Front Cell Dev Biol.* 2025 Nov 27;13.
66. Nilsson G, Lekander M, Åkerstedt T, Axelsson J, Ingre M. Diurnal Variation of Circulating Interleukin-6 in Humans: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Nov 10;11(11):e0165799.
67. Nakamizo T, Cologne J, Kishi T, Takahashi T, Inoue M, Ryukaku H, et al. Reliability, stability during long-term storage, and intra-individual variation of circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, vascular endothelial growth factor-A, and interleukin-17A. *Eur J Med Res.* 2024 Feb 17;29(1):133.
68. Ikeno H, Apel M, Zouboulis C, Luger TA, Böhm M. l-Ascorbyl-2-phosphate attenuates NF- κ B signaling in SZ95 sebocytes without affecting IL-6 and IL-8 secretion. *Arch Dermatol Res.* 2015 Sep 18;307(7):595–605.
69. Nakadate K, Ito N, Kawakami K, Yamazaki N. Anti-Inflammatory Actions of Plant-Derived Compounds and Prevention of Chronic Diseases: From

- Molecular Mechanisms to Applications. *Int J Mol Sci.* 2025 May 28;26(11):5206.
70. Fakhri S, Abbaszadeh F, Moradi SZ, Cao H, Khan H, Xiao J. Effects of Polyphenols on Oxidative Stress, Inflammation, and Interconnected Pathways during Spinal Cord Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jan 7;2022(1).
 71. Caesar LK, Cech NB. Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2. *Nat Prod Rep.* 2019;36(6):869–88.
 72. Verma A, Zanoletti A, Kareem KY, Adelodun B, Kumar P, Ajibade FO, et al. Skin protection from solar ultraviolet radiation using natural compounds: a review. *Environ Chem Lett.* 2024 Feb 15;22(1):273–95.
 73. El Azab EF, Alakilli SYM, Saleh AM, Alhassan HH, Alanazi HH, Ghanem HB, et al. Actinidia deliciosa Extract as a Promising Supplemental Agent for Hepatic and Renal Complication-Associated Type 2 Diabetes (In Vivo and In Silico-Based Studies). *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 6;24(18):13759.
 74. Anagnostou VK, Welsh AW, Giltnane JM, Siddiqui S, Lioeaga C, Gustavson M, et al. Analytic variability in immunohistochemistry biomarker studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2010 Apr;19(4):982–91.
 75. Higdon R. Experimental Design, Variability. In: *Encyclopedia of Systems Biology.* New York, NY: Springer New York; 2013. p. 704–5.
 76. Zhao HC, Xiao T, Chen YJ. Ultraviolet Induced Skin Inflammation. *Int J Dermatol Venereol.* 2021 Dec;4(4):229–35.

