

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

Tesis

Untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Welisdita Pangesti Khasanah

MBK2424010531

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

HALAMAN PENGESAHAN
PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUAH
CIPLUKAN (*Physalis angulata*) TERHADAP KADAR
***MATRIX METALLOPROTEINASE-1* DAN**
INTERLEUKIN-6

(Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Mencit yang Terpapar UVB akut)

Disusun Oleh:

Welisdita Pangesti Khasanah

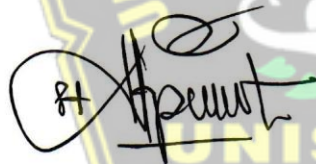
MBK2424010531

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada Tanggal 9 Februari 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II



Prof. Dr. Siti Thomas Z, SKM. M.Kes
NIK. 210109119

Dr.dr. Chodidjah, M.Kes.PAK (K)
NIK. 210186023

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



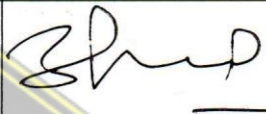




Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes
NIK. 210198046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis Dengan Judul “PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK BUAH CIPLUKAN (*Physalis angulata*) TERHADAP KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-1 DAN INTERLEUKIN-6 (Studi Eksperimental *in Vivo* Pada Mencit yang Terpapar UVB akut)” ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Senin

Tanggal : 9 Februari 2026

NO.	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS.	Penguji I	
2.	Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes	Penguji II	
3.	Prof. Dr. Dra. Atina Hussaana, M.Si., Apt	Penguji III	
4.	Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes	Pembimbing I	
5.	Dr.dr. Chodidjah, M.Kes. PAK (K)	Pembimbing II	

PERNYATAAN

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



Welisdita Pangesti Khasanah

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Welisdita Pangesti Khasanah
Tempat/tanggal lahir : Bumiharjo. 15 Februari 1994
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 2 Bumiharjo : Lulus tahun 2005
2. SMPN 3 Metro : Lulus tahun 2008
3. MAN 1 Metro : Lulus tahun 2011
4. S1 Universitas Malahayati : Lulus tahun 2015
5. Profesi Dokter : Lulus tahun 2017
6. Magister Biomedik FK Unissula : Tahun 2024 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Umum di Klinik

D. Riwayat Keluarga

Nama Suami : dr. Fikri Aditya
Nama Anak : 1. Tanzeela
2. Censae

KATA PENGANTAR

Puji syukur keadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penyusunan tesis dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN GEL EKSTRAK CIPLUKAN (*Physalis angulata*) TERHADAP KADAR *MATRIX METALLOPROTEINASE-1* dan *INTERLEUKIN-6* (Studi Eksperimental in Vivo pada Mencit yang Terpapar UVB Akut)”**.

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

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B. FINACS selaku dekan Fakultas Kedokteran UNISSULA yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di program Magister Ilmu Biomedik.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku ketua Program Studi Magister Ilmu yang telah berkenan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
4. Prof.Dr.Siti Thomas Z, SKM. M.Kes selaku pembimbing I yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.

5. Dr.dr. Chodidjah, M.Kes selaku pembimbing II yang telah memberikan dorongan, semangat bimbingan masukan penyusun selama penyusunan tesis ini.
6. Pada dosen pengajar dan rekan – rekan staf Magister Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu – satu yang telah memberikan doa dan dorongan kepada penyusun.
7. Kedua orang tua, suami dan keluarga yang telah memberikan dorongan, serta doa sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
8. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

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

Semarang, Februari 2026
Penulis,

(Welisdita Pangesti Khasanah)

ABSTRAK

Latar belakang Paparan sinar ultraviolet B (UVB) memicu inflamasi kulit dan proses photoaging melalui stres oksidatif, peningkatan sitokin proinflamasi, serta degradasi matriks ekstraseluler. *Interleukin-6* (IL-6) dan *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) merupakan penanda penting respons inflamasi dan kerusakan kolagen akibat UVB. Ciplukan (*Physalis angulata*) berpotensi sebagai agen antiinflamasi, namun pengaruhnya terhadap IL-6 dan MMP-1 masih terbatas. Penelitian ini dilakukan untuk menilai potensi gel ekstrak buah ciplukan sebagai agen protektif kulit.

Metode Penelitian: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group* melibatkan 24 mencit BALB/c betina yang dipapar UVB akut dan dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, dimana terdiri dari kelompok sehat (K1), kelompok kontrol (K2), kelompok GEBC konsentrasi 10% (K3) dan konsentrasi 20% (K4). Perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 10% dan 20% diberikan secara topikal selama lima hari. Kadar IL-6 dan MMP-1 dianalisis menggunakan ELISA dan data diuji dengan *One Way ANOVA* serta uji *post hoc LSD*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata \pm standar deviasi kadar MMP-1 pada kelompok (K1) sebesar $694,57 \pm 75,34$ ng/mL (K2) $788,31 \pm 151,25$ ng/mL, (K3) $718,00 \pm 159,45$ ng/mL, dan (K4) $822,55 \pm 87,11$ ng/mL, sedangkan rerata \pm standar deviasi kadar IL-6 sebesar (K1) $136,38 \pm 21,69$ pg/mL (K2) $141,61 \pm 22,04$ pg/mL (K3) $122,38 \pm 10,20$ pg/mL, dan (K4) $155,66 \pm 9,91$ pg/mL. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar MMP-1 seluruh kelompok ($p = 0,275$), namun terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 seluruh kelompok perlakuan ($p = 0,024$).

Kesimpulan: Pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) secara topikal tidak berpengaruh terhadap kadar MMP-1 namun berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada mencit yang dipapar UVB akut.

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

ABSTRACT

Background: Ultraviolet B (UVB) radiation induces skin inflammation and photoaging through mechanisms involving oxidative stress, increased pro-inflammatory cytokine production, and extracellular matrix degradation. Interleukin-6 (IL-6) and Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) are key biomarkers of UVB-induced inflammatory responses and collagen damage. Ciplukan (*Physalis angulata*) has potential anti-inflammatory properties. However, its effects on IL-6 and MMP-1 remain insufficiently explored. The study aimed to evaluate the potential of ciplukan fruit extract gel as a topical skin-protective agent.

Methods: This *in vivo* experimental study with a post-test only control group design involved 24 female BALB/c mice exposed to acute UVB radiation and divided into four groups: a healthy group (K1), a control group (K2), and treatment groups receiving 10% (K3) and 20% (K4) concentrations of groundcherry fruit extract gel (GEBC). Topical application of 10% and 20% groundcherry fruit extract gel was administered for five consecutive days. Levels of IL-6 and MMP-1 were analyzed using ELISA, and the data were statistically analyzed using one-way ANOVA followed by the LSD post hoc test.

Results: The results showed that the mean \pm standard deviation of MMP-1 levels in groups K1, K2, K3, and K4 were 694.57 ± 75.34 ng/mL, 788.31 ± 151.25 ng/mL, 718.00 ± 159.45 ng/mL, and 822.55 ± 87.11 ng/mL, respectively; the mean \pm standard deviation of IL-6 levels were 136.38 ± 21.69 pg/mL in K1, 141.61 ± 22.04 pg/mL in K2, 122.38 ± 10.20 pg/mL in K3, and 155.66 ± 9.91 pg/mL in K4. One-way ANOVA revealed no significant differences in MMP-1 levels among all groups ($p = 0.275$); however, significant differences were observed in IL-6 levels among all the treatment groups ($p = 0.024$).

Conclusion: Topical application of ciplukan fruit extract gel (*Physalis angulata*) did not significantly affect MMP-1 levels but significantly influenced IL-6 levels in mice exposed to acute UVB irradiation.

Keywords: Photoaging, UVB, inflammation, *Physalis angulata*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xiii
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. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
1.5. Originalitas Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. <i>Matrix Metalloproteinase-1</i> (MMP-1)	10
2.1.1. Definisi dan Struktur MMP-1	10
2.1.2. Klasifikasi dan Fungsi <i>Matrix Metalloproteinase</i>	12
2.1.3. Peran MMP-1 Dalam Degradasi Kolagen dan Elastin Pada Kulit	13
2.1.4. Teknik Deteksi dan Pengukuran MMP-1	15

2.1.5.	Faktor-faktor yang Mempengaruhi MMP-1	16
2.1.6.	Mekanisme Pembentukan dan Aktivasi MMP-1.....	19
2.2.	<i>Interleukin-6</i> (IL-6).....	21
2.2.1.	Definisi IL-6.....	21
2.2.2.	Fungsi dan Peran IL-6.....	21
2.2.3.	Proses Pembentukan dan Mekanisme Kerja IL-6	23
2.2.4.	Faktor yang mempengaruhi IL-6.....	26
2.2.5.	Teknik Deteksi dan Pengukuran Il-6	29
2.3.	Ciplukan (<i>Physalis Angulata</i> Linn).....	31
2.3.1.	Klasifikasi Ciplukan	31
2.3.2.	Morfologi dan karakteristik <i>Physalis angulata</i>	34
2.3.3.	Kandungan Fitokimia <i>Physalis Angulata</i>	36
2.3.4.	Formulasi Gel ekstrak Buah Ciplukan.....	38
2.4.	<i>Ultraviolet</i> (UV)	41
2.4.1.	Definisi <i>Ultraviolet</i> (UV).....	41
2.4.2.	Klasifikasi <i>Ultraviolet</i> (UV)	43
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS		48
3.1.	Kerangka Teori	48
3.2.	Kerangka Konsep.....	52
3.3.	Hipotesa.....	52
BAB IV METODE PENELITIAN.....		53
4.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	53
4.2.	Populasi Penelitian dan Sampel Penelitian	53
4.2.1.	Teknik Pengambilan Sampel Penelitian	54
4.2.2.	Besar Sampel.....	54
4.3.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	55
4.3.1.	Variabel Penelitian	55
4.3.2.	Definisi Operasional	55
4.4.	Alat dan Bahan Penelitian	56
4.4.1.	Alat	56
4.4.2.	Bahan	57

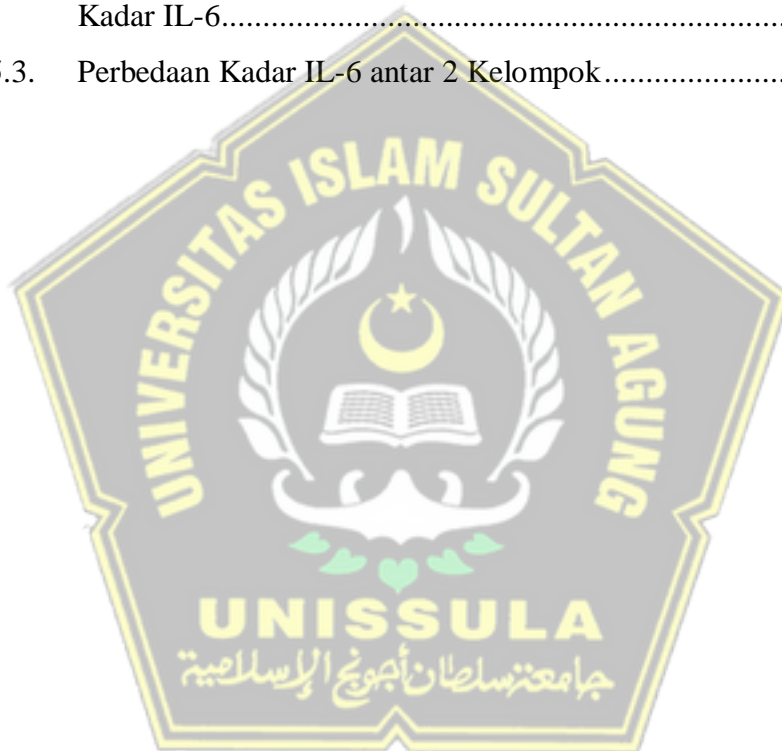
4.5. Cara Penelitian.....	58
4.5.1. Perolehan <i>Ethical Clearance</i>	58
4.5.2. Pembuatan Ekstrak Buah Ciplukan	58
4.5.3. Penetapan Dosis	59
4.5.4. Pembuatan Sediaan Gel	59
4.5.5. Pembagian Kelompok.....	60
4.5.6. Penyinaran UVB pada Subyek Penelitian.....	61
4.5.7. Prosedur Pemeriksaan MMP-1.....	61
4.5.8. Prosedur Pemeriksaan IL-6.....	62
4.5.9. Prosedur Perlakuan dan Cara Pemeriksaan Kadar MMP-1 dan IL-6.....	63
4.6. Tempat dan Waktu penelitian.....	65
4.7. Analisa Data	65
4.8. Alur Penelitian.....	67
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	68
5.1. Hasil Penelitian.....	68
5.1.1. Intepretasi Hasil Kadar MMP-1	68
5.1.2. Interpretasi IL-6.....	70
5.2. Pembahasan	73
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	79
6.1. Kesimpulan.....	79
6.2. Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	89

DAFTAR SINGKATAN

Ca ²⁺	: Kalsium
Camp	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
ECLIA	: <i>Electrochemiluminescence Immunoassay</i>
ECM	: <i>matriks ekstraseluler</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FIA	: <i>Fluorescence Immunoassay</i>
GWAS	: <i>Genome Wide Association Study</i>
IVD	: <i>Diagnostic In Vitro</i>
MMP-1	: <i>Matrix Metalloproteinase-1</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SPRi	: <i>Surface Plasmon Resonance imaging</i>
Th17	: <i>T helper 17</i>
TIMPs	: <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinases</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
UV	: Ultraviolet
UVR	: Radiasi Ultraviolet
VFA	: <i>Vertical Flow Assay</i>

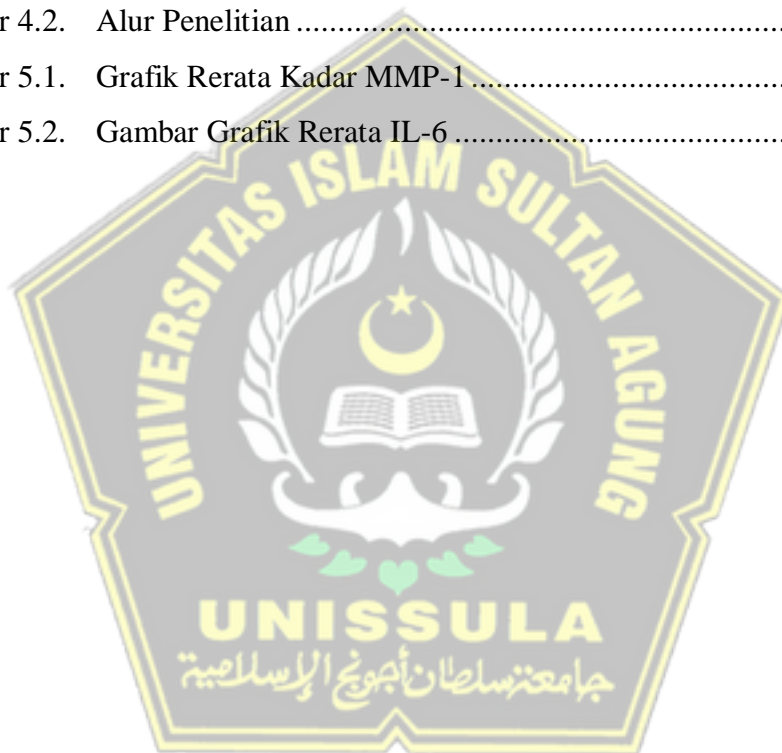
DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Originalitas Penelitian	5
Tabel 2.1.	Klasifikasi & fungsi MMP.....	13
Tabel 2.2.	Kadar dan Kandungan Ciplukan	38
Tabel 5.1.	Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, pada Kadar MMP-1	69
Tabel 5.2.	Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, pada Kadar IL-6.....	71
Tabel 5.3.	Perbedaan Kadar IL-6 antar 2 Kelompok.....	72



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Struktur dan bagian MMP-1	11
Gambar 2.2.	Persinyalan <i>Interleukin-6</i>	25
Gambar 2.3.	Buah Ciplukan (<i>physalis angulata linn</i>).....	32
Gambar 3.1.	Kerangka Teori	51
Gambar 3.2.	Kerangka Konsep.....	52
Gambar 4.1.	Skema Rancangan Penelitian	53
Gambar 4.2.	Alur Penelitian	67
Gambar 5.1.	Grafik Rerata Kadar MMP-1	69
Gambar 5.2.	Gambar Grafik Rerata IL-6.....	72



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical Clearance</i>	89
Lampiran 2.	Surat Keterangan Hasil Penelitian	90
Lampiran 3.	Hasil SPSS IL-6	95
Lampiran 4.	Hasil SPSS MMP-1	107
Lampiran 5.	Dokumentasi Penelitian.....	118



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Radiasi sinar ultraviolet berpotensi menyebabkan kerusakan pada dermis melalui kerusakan DNA, peradangan, stres oksidatif, dan apoptosis yang mengarah pada tanda eksternal kulit.^{1,2} Salah satu efek utama UVB pada kulit adalah peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS).³ Paparan UVB sekitar 5–10% radiasi UV yang mencapai bumi berenergi tinggi dan merangsang keratinosit melepaskan sitokin proinflamasi seperti IL-6.^{1,4} Ciplukan (*Physalis angulata*) kaya metabolit sekunder dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antifibrotik, serta terbukti menurunkan IL-6 dan mediator inflamasi lain secara *in vitro*.^{5,6} UVB tidak hanya meningkatkan MMP-1 tetapi juga memicu pelepasan IL-6 yang berperan dalam peradangan kronis dan memperburuk kerusakan jaringan.^{7,8} Kedua biomarker ini dianggap penting sebagai indikator tingkat kerusakan kulit akibat radiasi. Hal ini menunjukkan masih adanya kesenjangan penelitian sebab studi yang secara spesifik mengevaluasi pengaruh gel ekstrak buah ciplukan terhadap MMP-1 dan IL-6 pada kulit terpapar UVB *in vivo* belum dibuktikan. Perlu diteliti tidak hanya ditujukan untuk mengisi kekurangan penelitian sebelumnya tetapi juga untuk memperkuat dasar ilmiah pemanfaatan ciplukan sebagai kandidat bahan alami pencegah *photoaging*.

Insidensi kerusakan kulit akibat sinar matahari dan penipisan ozon

meningkat 2–6% per tahun dalam dua dekade terakhir, berdampak pada lonjakan kasus global.⁹ Penelitian global menunjukkan penyakit kulit lebih banyak terjadi pada wanita remaja akibat paparan UV serta menekankan pentingnya pencegahan.¹⁰ Paparan kronis sinar UV dilaporkan menjadi faktor risiko utama kanker kulit non-melanoma, dengan estimasi lebih dari 320.000 kasus baru setiap tahun. Indonesia merupakan negara tropis dengan intensitas dan durasi paparan sinar matahari yang tinggi sepanjang tahun. Indonesia memiliki indeks UV rata-rata 9–11+ (sangat tinggi–ekstrem) yang termasuk tertinggi di dunia sehingga meningkatkan risiko kerusakan hingga kanker kulit.¹¹

Physalis angulata adalah anggota keluarga tanaman *Solanaceae* (*Nightshade*) yang banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Indonesia yang beriklim tropis merupakan habitat dari sejumlah besar tanaman obat.⁹ Ciplukan mengandung beberapa fitokonstituen seperti alkaloids, flavonoid, steroid, physalin A, vamonolide, physangulide, asam klorogenat, dan withaphysanolide.⁵ *Physalis angulata* mengandung senyawa yang menetralkan ROS, menurunkan IL-6, serta menekan aktivasi MMP-1, sehingga berpotensi melindungi kolagen dan jaringan kulit sebagai agen antioksidan, antiinflamasi, dan antifibrotik alami.¹² Penelitian sebelumnya menunjukkan krim ekstrak daun *Physalis angulata* 10% menurunkan IL-4 secara signifikan, serta menurunkan IL-6 dan IgE.¹³ Ekstrak etanol buah *Physalis angulata* dilaporkan menekan inflamasi pada *acute lung injury* dengan menghambat polarisasi makrofag M1 dan menurunkan IL-6.¹⁴

Berdasarkan uraian diatas *Physalis angulata* menunjukkan efek terhadap inflamasi namun studi mengenai pemanfaatannya terhadap parameter MMP-1 dan IL-6 akibat paparan UVB masih terbatas. Penelitian mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak buah *Physalis angulata* pada mencit sebagai model *in vivo* yang terpapar UVB akut penting dilakukan untuk membuktikan potensi ekstrak ciplukan sebagai agen terapi dan mencegah kerusakan kulit akibat paparan UVB. Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu menurunkan kadar MMP-1 dan IL-6 serta mampu menjadi dasar pengembangan bahan alam sebagai terapi preventif dermatologi dan kosmetik.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang dipapar sinar UVB?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang terpapar sinar UVB.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) dengan kadar 10% dan 20% terhadap kadar MMP-1 pada mencit yang dipapar sinar UVB.
2. Untuk menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) dengan kadar 10% dan 20% terhadap kadar IL-6 pada mencit yang dipapar sinar UVB.
3. Untuk menganalisis perbedaan pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) terhadap IL-6 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

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

1.4.2. Manfaat Praktis

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

1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

No.	Peneliti & Tahun	Judul	Metode	Jurnal	Hasil
1.	Abdul Nasir-Deen, A.Y., Boakye, Y.D., Osafo, N., Agyare, C., dkk (2020)	<i>Anti-inflammatory and wound healing properties of methanol leaf extract of Physalis angulata L.</i>	Eksperimental in vivo dan in vitro; ekstraksi metanol daun <i>P. angulata</i> ; uji antiinflamasi (model edema kaki tikus) dan penyembuhan luka eksisi; analisis histopatologi	<i>South African Journal of Botany</i> , 133: 124–131	Menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun <i>Physalis angulata</i> memiliki aktivitas antiinflamasi dan penyembuhan luka..
2.	Vargas-Arana et al., 2025	<i>Untargeted Chemical Profile, Antioxidant, and Enzyme Inhibition Activity of Physalis angulata L. From the Peruvian Amazon</i>	<i>Eksperimental laboratorium; metabolomik untargeted (LC-MS); uji antioksidan (DPPH, ABTS, FRAP); uji inhibisi enzim</i>	<i>Antioxidants (MDPI)</i>	Profil senyawa dari buah, daun, akar, kelopak. Uji antioksidan (DPPH, ABTS, FRAP) dan enzim inhibisi. Ekstrak buah memiliki aktivitas tinggi.
3.	Wiraswati et al., 2024	<i>Antioxidant, Antiinflammation, and Antifibrotic Activity of Ciplukan (Physalis angulata L). Extract</i>	<i>Eksperimental in vitro; ekstraksi etanol; uji pada sel fibroblas 3T3-L1 (model fibrosis); pengukuran IL-6 dan HIF-1α</i>	<i>Journal of Inflammation Research</i>	Ekstrak etanol diuji pada sel fibroblas 3T3-L1 (model fibrosis). Menurunkan IL-6 dan HIF-1 α , mempercepat penyembuhan luka. Tidak menggunakan gel, hanya ekstrak cair tanpa sediaan topikal.

No.	Peneliti & Tahun	Judul	Metode	Jurnal	Hasil
4.	De Oliveira, A.M., Malunga, L.N., Perussello, CA., Beta, T., Ribani, R. (2020)	<i>Phenolic acids from fruits of Physalis angulata L. In two stages of maturation</i>	<i>South African Journal of Botany</i>	<i>Eksperimental analitik kimia; ekstraksi metanol buah; fraksinasi senyawa fenolik; analisis HPLC-PDA; uji TPC dan DPPH</i>	Buah matang memiliki TPC dan kapasitas antioksidan lebih tinggi
5.	Jayachithra Ramakrishna Pillai et al. (2022)	<i>Chemical Composition Analysis, Cytotoxic, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Physalis angulata L.: A Comparative Study of Leaves and Fruit</i>	<i>Molecules, 27(5):1480</i>	<i>Eksperimental in vitro komparatif; ekstraksi bertingkat daun & buah ; uji antioksidan (DPPH, H₂O₂) ; TPC 7 TFC ; GC-MS; uji sitotoksik (MTT) dan antibakteri</i>	Daun menunjukkan aktivitas sitotoksik dan antioksidan lebih tinggi; buah lebih aman secara sitotoksitas dan mengandung antioksidan lipofilik (α -tocopherol, asam linoleat, sterol)
6.	Widiatmoko, A., Fitri, L.E., Endharti, A.T., Murlistyarini, S., dkk (2023)	<i>Inhibition Effect of Physalis angulata Leaf Extract on Viability, Collagen Type I, and TIMP-1 of Keloid Fibroblast Culture</i>	<i>Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 16: 2365–2373</i>	<i>Eksperimental in vitro; ekstrak etanol daun P. angulata; kultur primer fibroblas keloid manusia; uji viabilitas (MTT); ELISA kolagen tipe I, TIMP-1, dan PAI-1</i>	Ekstrak <i>P. angulata</i> menghambat viabilitas fibroblas keloid (IC ₅₀ 6,3 μ g/mL); menurunkan kolagen tipe I dan TIMP-1, tetapi tidak berpengaruh signifikan terhadap PAI-1; belum diaplikasikan sebagai sediaan topikal/gel

No.	Peneliti & Tahun	Judul	Metode	Jurnal	Hasil
7.	Hsu <i>et al.</i> (2022)	<i>Ultraviolet B irradiation differentially regulate miRNAs expression in skin photoaging</i>	<i>Frontiers in Cell and Developmental Biology</i>	<i>Eksperimental in vivo; mencit C57BL/6 dipapar UVB 0, 90, 180, dan 360 mJ/cm²; analisis histologi kulit dan ekspresi miRNA</i>	Paparan UVB 360 mJ/cm ² menyebabkan kerusakan kulit paling signifikan dan perubahan ekspresi miRNA terkait foto-aging; dosis digunakan sebagai paparan UVB tinggi standar model hewan

Berdasarkan tabel diatas terdapat penelitian yang dilakukan oleh Abdul Nasir im pada tahun 2020 menunjukkan bahwa ekstrak daun *Physalis angulata* memiliki aktivitas antiinflamasi dan mempercepat penyembuhan luka melalui peningkatan proliferasi fibroblas dan kolagen.¹⁵ Penelitian lain oleh Vargas-Arana *et al.* tahun 2025 meneliti aktivitas antioksidan ekstrak buah dan daun tanaman ini, tetapi belum melibatkan pengujian secara topikal.⁵ Wiraswati dan rekan pada tahun 2024 meneliti aktivitas antiinflamasi ekstrak ciplukan terhadap sel fibroblas, namun tidak dalam bentuk gel dan tidak menggunakan model kerusakan kulit akibat UVB.¹² Penelitian De Oliveira *et al* menunjukkan bahwa buah *Physalis angulata* pada tahap matang memiliki kandungan fenolik total dan aktivitas antioksidan lebih tinggi berdasarkan analisis HPLC-PDA dan uji DPPH. Namun, penelitian ini terbatas pada analisis kimia dan belum mengkaji aplikasi topikal atau model kerusakan kulit.¹⁶ Jayachithra dkk membandingkan daun dan buah *Physalis angulata* dan menemukan bahwa ekstrak buah lebih aman secara

sitotoksisitas serta mengandung antioksidan lipofilik, meskipun aktivitas antioksidannya lebih rendah dibandingkan daun. Penelitian ini belum mengembangkan sediaan topikal.¹⁷ Penelitian Widiatmoko *et al* menunjukkan bahwa ekstrak daun *Physalis angulata* menghambat proliferasi fibroblas keloid dan menurunkan sintesis kolagen, tetapi masih bersifat *in vitro* dan belum diaplikasikan dalam bentuk gel maupun pada model kerusakan kulit akibat UVB.¹⁸ Hsu *et al* menetapkan paparan UVB 360 mJ/cm² sebagai dosis yang menyebabkan kerusakan kulit paling signifikan pada model hewan foto-aging, namun tidak menguji agen topikal berbahan alam sebagai proteksi atau terapi.¹⁹

Penelitian ini memiliki kelebihan tersendiri karena hingga saat ini belum ditemukan penelitian yang secara khusus mengevaluasi pengaruh pemberian gel topikal dari ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) dan *Interleukin-6* (IL-6) pada kulit mencit yang terpapar radiasi UVB. Berdasarkan tinjauan terhadap beberapa penelitian sebelumnya, sebagian besar studi masih terbatas pada penggunaan ekstrak daun atau bagian tanaman lainnya, baik secara oral maupun *in vitro*, dan belum dikembangkan dalam bentuk sediaan gel topikal.

Kombinasi antara pemanfaatan ekstrak buah ciplukan, formulasi dalam bentuk sediaan gel topikal, serta pengujian terhadap biomarker molekuler spesifik seperti MMP-1 dan IL-6 pada model *in vivo* kulit yang terpapar UVB, menjadikan penelitian ini memiliki pendekatan yang berbeda dan berpotensi memberikan kontribusi ilmiah baru. Penelitian ini juga membuka peluang

bagi pengembangan bahan alam sebagai agen preventif terhadap kerusakan kulit akibat sinar UV, serta mendukung pemanfaatan sumber daya lokal untuk formulasi fitokosmetik yang aplikatif dalam bidang dermatologi dan estetika medik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1)

2.1.1. Definisi dan Struktur MMP-1

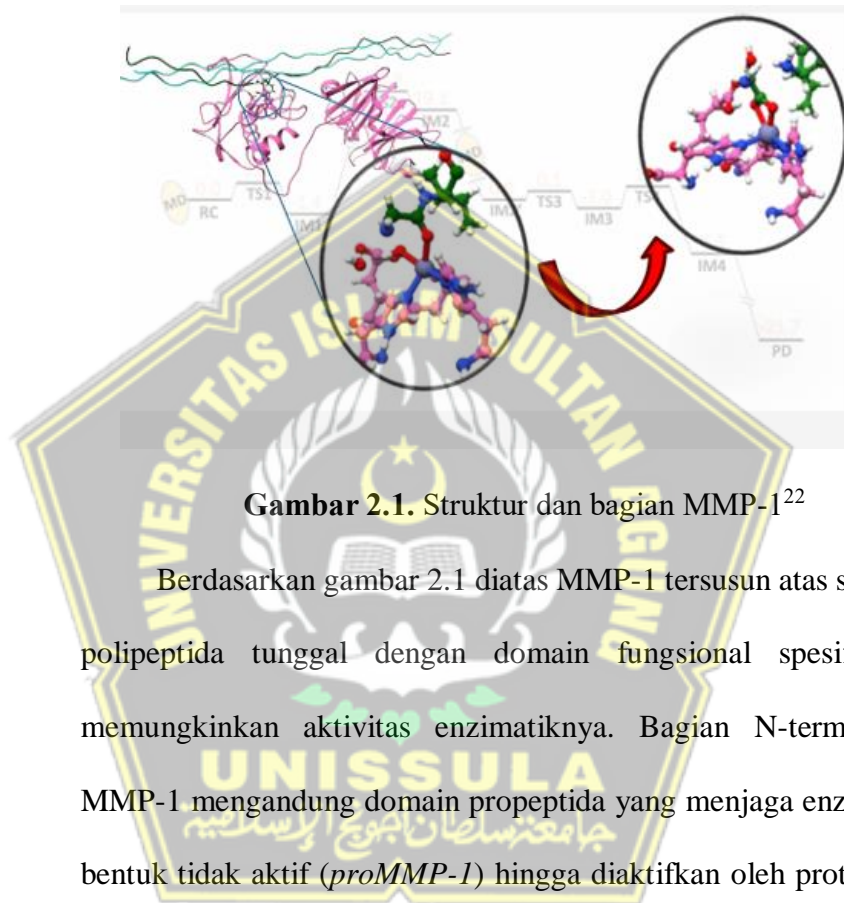
Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) dikenal juga sebagai interstitial collagenase merupakan enzim proteolitik yang termasuk dalam keluarga *matrix metalloproteinases* (MMPs). Enzim ini berperan penting dalam degradasi komponen matriks ekstraseluler, terutama kolagen fibriler tipe I, II, dan III, yang merupakan struktur utama jaringan ikat.¹⁶ Aktivitas MMP-1 sangat penting dalam proses fisiologis seperti remodeling jaringan, penyembuhan luka, dan perkembangan embrio, tetapi juga terlibat dalam kondisi patologis seperti arthritis, kanker, dan fibrosis.²⁰

MMP-1 adalah enzim bergantung seng (Zn^{2+}) dan kalsium (Ca^{2+}). Enzim ini disintesis dalam bentuk proenzim tidak aktif (pro-MMP-1) dengan berat molekul sekitar 65–75 kDa, yang kemudian diaktifkan melalui pemotongan proteolitik domain propeptida.²¹

MMP-1 memiliki kemampuan unik untuk memutus triple helix kolagen pada posisi spesifik, menghasilkan fragmen kolagen dengan ukuran sepertiga dan dua pertiga dari molekul asal. Aktivitasnya dikontrol secara ketat oleh *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases* (TIMPs) untuk mencegah degradasi matriks yang berlebihan.^{20,21}

Ekspresi MMP-1 diatur oleh berbagai faktor seperti sitokin

proinflamasi (IL-1, TNF- α), radiasi UV, stres oksidatif, serta faktor pertumbuhan. Aktivitas berlebih dari enzim ini sering diasosiasikan dengan proses penuaan kulit, kerusakan jaringan akibat inflamasi kronis, serta metastasis kanker.^{20,21}



Gambar 2.1. Struktur dan bagian MMP-1²²

Berdasarkan gambar 2.1 diatas MMP-1 tersusun atas satu rantai polipeptida tunggal dengan domain fungsional spesifik yang memungkinkan aktivitas enzimatisnya. Bagian N-terminal dari MMP-1 mengandung domain propeptida yang menjaga enzim dalam bentuk tidak aktif (*proMMP-1*) hingga diaktifkan oleh protease lain. Selanjutnya domain katalitik yang terletak setelah propeptida mengandung situs aktif dengan ion seng (Zn^{2+}) sebagai kofaktor esensial, yang berperan dalam aktivitas proteolitik terutama untuk memotong kolagen tipe I, II, dan III. Pada bagian C-terminal, terdapat domain hemopexin yang penting dalam pengikatan substrat kolagen serta menentukan spesifisitas substrat. MMP-1 juga dapat mengalami modifikasi pascatranslasi, seperti glikosilasi, yang memengaruhi

stabilitas, aktivitas, dan regulasi enzim. Struktur modular ini menjadikan MMP-1 sebagai mediator kunci dalam degradasi matriks ekstraseluler, khususnya kolagen dermal, sehingga berperan penting dalam proses fisiologis seperti remodeling jaringan maupun patologis seperti inflamasi dan *photoaging* kulit.²²

2.1.2. Klasifikasi dan Fungsi *Matrix Metalloproteinase*

MMPs diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok utama berdasarkan struktur dan substrat yang dihidrolisis, seperti kolagenase, *gelatinase*, *stromelisin*, *matrilisin*, *membrane-type MMPs* (MT-MMPs), dan kelompok lainnya. Klasifikasi ini penting karena setiap kelompok memiliki peran khas, misalnya kolagenase mampu memutus triple helix kolagen fibriler, sedangkan gelatinase mendegradasi gelatin serta kolagen terdenaturasi.^{23,24,25}

MMP diklasifikasikan berdasarkan substrat utama yang didegradasi serta peran biologisnya. Tabel berikut merangkum klasifikasi utama MMP beserta fungsi utamanya.^{19,20,21}

Tabel 2.1. Klasifikasi & fungsi MMP

Kelompok	Anggota Utama	Fungsi Utama
Kolagenase	MMP-1, MMP-8, MMP-13	Degradasi kolagen fibrilar tipe I, II, dan III
Gelatinase	MMP-2, MMP-9	Mendegradasi gelatin dan kolagen terdenaturasi
Stromelisin	MMP-3, MMP-10, MMP-11	Degradasi proteoglikan, laminin, fibronectin
Matrilisin	MMP-7, MMP-28	Degradasi komponen matriks ekstraseluler non-kolagen
Metalloelastase	MMP-12	Mendegradasi elastin
Membrane-type (MT-MMP)	MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-26	Aktivasi pro-MMP lain, degradasi komponen ECM
Lain-lain	MMP-21, MMP-20, MMP-25, MMP-30	Fungsi spesifik pada jaringan tertentu

2.1.3. Peran MMP-1 Dalam Degradasi Kolagen dan Elastin Pada Kulit

MMP-1 juga dikenal sebagai kolagenase interstisial merupakan enzim kunci yang bertanggung jawab untuk memulai degradasi kolagen fibriler terutama kolagen tipe I dan III yang menjadi penyusun utama *matriks ekstraseluler* (ECM) kulit. Peningkatan aktivitas MMP-1 sering kali menjadi respons terhadap faktor ekstrinsik seperti paparan radiasi ultraviolet (UVR) yang merupakan pemicu utama *photoaging*. Paparan kronis terhadap UVR menyebabkan fibroblas kulit secara terus-menerus meningkatkan ekspresi MMP-1 hingga pada gilirannya menyebabkan fragmentasi dan penurunan kolagen lokal.²⁴ Degradasi kolagen yang dimediasi oleh MMP-1 ini merupakan ciri khas penuaan seluler dan perubahan struktural pada kulit yang secara fundamental berkontribusi pada pembentukan kerutan dan penurunan elastisitas.²⁶

Aktivitas MMP-1 tidak hanya dipicu oleh paparan UV tetapi juga oleh faktor-faktor inflamasi. Salah satu faktor tersebut adalah *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) yang merupakan sitokin pro-inflamasi diproduksi oleh berbagai sel kulit seperti keratinosit dan fibroblas. TNF- α dapat menginduksi ekspresi gen *MMP-1* melalui aktivasi faktor transkripsi seperti *EGR-1* yang pada akhirnya mempercepat degradasi kolagen.²⁴ Studi genetik menunjukkan bahwa ekspresi MMP-1 yang berlebihan pada fibroblas dermis tidak hanya meningkatkan fragmentasi kolagen tetapi juga menghambat produksi kolagen baru sehingga dapat memperburuk tanda-tanda penuaan seperti keriput dan penurunan kekencangan kulit.²⁷

Meskipun MMP-1 secara khusus dikenal karena perannya dalam degradasi kolagen akan tetapi masih ada enzim lain seperti MMP-12 dan MMP-7 lebih dominan dalam memecah elastin. Degradasi elastin juga dapat secara tidak langsung memengaruhi aktivitas MMP-1. Fragmentasi elastin yang disebabkan oleh enzim-enzim tersebut dapat memicu ekspresi MMP-1 yang dapat menciptakan sebuah lingkaran umpan balik yang mempercepat kerusakan keseluruhan matriks kulit.²⁴ Implikasi klinis dari peran MMP-1 dalam degradasi kolagen sangat penting. Penemuan ini telah mendorong pengembangan strategi anti-penuaan yang menargetkan MMP-1 seperti penggunaan *antisense oligonucleotide* untuk menghambat ekspresi gennya dan menunjukkan potensi untuk

melindungi kulit dari kerusakan dan mempertahankan struktur kolagen.²⁷

2.1.4. Teknik Deteksi dan Pengukuran MMP-1

Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk mengukur MMP-1 termasuk kolagen zimografi, *ELISA*, uji strip cepat, dan metode penginderaan elektrokimia.

Kolagen zimografi adalah metode berbasis *SDS-PAGE* yang dirancang untuk mendeteksi bentuk proenzim dan enzim aktif dari kolagenase. Metode ini dianggap mudah dan tidak mahal dibandingkan dengan teknik lain seperti *western blot* dan *ELISA*. Sensitivitasnya memungkinkan deteksi aktivitas kolagenase sekecil 1 ng.

Prinsip dasar metode ini adalah memisahkan protein dalam gel *SDS-PAGE* yang telah dikopolimerisasi dengan substrat spesifik seperti kolagen. SDS menginduksi aktivasi proenzim secara non-proteolitik yang kemudian memicu degradasi substrat oleh enzim aktif. Area yang tercerna muncul sebagai pita bening dengan latar belakang gelap saat gel diwarnai. Metode ini telah digunakan untuk mengevaluasi aktivitas MMP-1 pada sel kanker tiroid manusia.²⁸

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (*ELISA*) adalah metode yang sangat sensitif untuk mengukur kandungan protein termasuk MMP-1. Metode ini telah divalidasi sebagai penanda diagnostik yang kuat untuk kanker mulut dengan tingkat MMP-1 yang diukur pada

sampel air liur dan plasma pasien kanker yang secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok non-kanker. Uji strip cepat *Rapid Strip Test*(RST) yang baru dikembangkan juga dapat mendeteksi MMP-1 dalam sampel air liur dengan sensitivitas tinggi. Tingkat MMP-1 yang diukur dengan RST sangat sebanding dengan hasil ELISA dan kedua uji ini efektif dalam membedakan antara pasien kanker mulut dan non-kanker. RST juga dianggap sebagai perangkat *diagnostic in vitro* (IVD) yang hemat waktu dan menjanjikan sehingga cocok untuk pemantauan di tempat perawatan (*point-of-care*).²⁹

Terdapat metode yang lebih baru dan sangat sensitif untuk mengukur konsentrasi MMP-1 yaitu Biosensor elektrokimia. Metode ini melibatkan pencetakan epitop protein MMP-1 pada polimer konduktif yang dicetak secara molekuler (MIP). Konsentrasi MMP-1 kemudian ditentukan menggunakan voltametri siklik. Metode ini menawarkan biaya rendah dan sensitivitas tinggi dengan batas deteksi hingga 0,2 fg/mL.³⁰

2.1.5. Faktor-faktor yang Mempengaruhi MMP-1

MMP-1 dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu lingkungan, mediator inflamasi, regulasi genetik, serta aktivitas faktor transkripsi. Faktor lingkungan seperti paparan polusi udara, khususnya *gasoline exhaust particles*, dan radiasi UVB terbukti meningkatkan ekspresi MMP1 melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). ROS ini kemudian mengaktifasi jalur sinyal seperti MAPK dan faktor

transkripsi (misalnya ATF3 dan AP-1) yang pada akhirnya mendorong transkripsi gen MMP1. Stres oksidatif baik dari sumber eksternal maupun internal semakin memperkuat proses ini. Sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-21A, dan IL-23 merupakan stimulator kuat ekspresi MMP1. Contohnya TNF- α mampu menginduksi MMP1 melalui aktivasi faktor transkripsi EGR-1 dan jalur MAPK (ERK1/2, JNK, p42), sehingga kondisi inflamasi kronis dapat memperburuk regulasi MMP1.²⁴ Stres oksidatif juga memperkuat efek ini, baik dari sumber eksternal (UV, polusi) maupun internal.³¹

Sitokin pro-inflamasi merupakan faktor yang berperan sebagai stimulator kuat dalam regulasi MMP1. Beberapa sitokin utama yang berpengaruh adalah TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , serta sitokin dari subset sel T seperti IL-21A dan IL-23. TNF- α dapat menginduksi ekspresi MMP1 melalui aktivasi faktor transkripsi *early growth response-1* (EGR-1) dan jalur MAPK yang melibatkan ERK1/2, JNK, dan p42. Lingkungan inflamasi yang kaya akan sitokin-sitokin tersebut memperkuat ekspresi MMP1 terutama pada kondisi penyakit inflamasi kronis, kanker, dan penuaan kulit akibat paparan UV.^{32,20}

Ekspresi MMP1 tidak hanya dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan sitokin inflamasi tetapi juga ditentukan oleh regulasi genetik serta epigenetik. Salah satu bentuk regulasi genetik yang penting adalah polimorfisme pada promotor MMP1 khususnya varian

-1697 1G/2G. Polimorfisme ini menciptakan situs pengikatan tambahan bagi faktor transkripsi AP-1 sehingga meningkatkan aktivitas transkripsi MMP1. Akibatnya individu dengan varian 2G memiliki risiko lebih tinggi terhadap penyakit yang berkaitan dengan degradasi matriks seperti kanker, fibrosis, dan lesi inflamasi kronis. Selain daripada itu mekanisme epigenetik juga berperan terutama melalui metilasi DNA. Promoter MMP1 yang mengalami hipometilasi akan lebih mudah diakses oleh faktor transkripsi yang mengakibatkan ekspresi MMP1 meningkat. Kondisi ini banyak ditemukan pada kanker resisten obat yang menunjukkan bahwa deregulasi epigenetik dapat memperkuat peran MMP1 dalam progresivitas penyakit.²⁰

Sejumlah faktor transkripsi telah diidentifikasi sebagai regulator utama ekspresi MMP1. Kompleks AP-1 (terdiri atas c-Fos dan c-Jun) adalah faktor kunci yang langsung berkaitan dengan promoter MMP1 untuk menginduksi ekspresinya terutama setelah aktivasi oleh jalur MAPK. Selain AP-1 faktor lain seperti EGR-1, CSRNP1, dan Slug juga berperan penting dalam mengatur ekspresi MMP1, baik pada kondisi fisiologis maupun patologis. Tidak hanya itu, interaksi antar sel ikut memengaruhi regulasi MMP1. Misalnya fibroblas yang berinteraksi dengan sel kanker atau monosit dapat menghasilkan sinyal parakrin yang merangsang peningkatan MMP1. Hal ini relevan pada proses remodelling jaringan, metastasis kanker, dan peradangan

kronis. Komunikasi antar sel memperkuat lingkungan pro-degradasi matriks.^{32,33}

Salah satu faktor penting yang memengaruhi aktivitas *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP1) adalah regulasi post-translasi oleh *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* (TIMP). Mekanisme ini terutama dimediasi oleh TIMP-1 yang berperan sebagai pengendali langsung aktivitas MMP1. Regulasi post-translasi oleh TIMP bekerja melalui dua mekanisme utama. TIMP-1 berikatan langsung dengan domain katalitik MMP1, sehingga menghambat kemampuan proteolitiknya dalam mendegradasi *matriks ekstraseluler*. Mekanisme selanjutnya berfungsi sebagai sistem pengendalian alami untuk menjaga homeostasis jaringan yaitu keseimbangan antara degradasi dan perbaikan jaringan.³⁴

2.1.6. Mekanisme Pembentukan dan Aktivasi MMP-1

Pembentukan MMP-1 melibatkan serangkaian proses terkoordinasi yang meliputi ekspresi gen, aktivasi enzim, dan regulasi oleh berbagai faktor seluler serta lingkungan. Sintesis MMP-1 dimulai di tingkat nukleus sel. Ekspresi gen di dalam inti sel dipicu oleh berbagai sinyal ekstraseluler, termasuk sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, TNF, faktor pertumbuhan, dan kondisi stres oksidatif. Sinyal-sinyal ini mengaktifkan jalur persinyalan intraseluler (seperti jalur MAPK) yang pada akhirnya mengaktifkan faktor transkripsi spesifik (seperti AP-1) untuk berikatan dengan promotor gen. Proses ini

menghasilkan mRNA.³⁵

mRNA bergerak ke sitoplasma dan diterjemahkan menjadi proMMP-1, yaitu bentuk inaktif (*zimogen*), yang kemudian disekresikan keluar sel ke lingkungan ekstraseluler .³⁵

Tahap selanjutnya adalah Aktivasi proMMP-1 menjadi bentuk MMP-1 yang aktif. ProMMP-1 memiliki domain propeptida yang harus dipotong agar enzim dapat berfungsi. Pemotongan domain propeptida ini terjadi melalui kerja enzim protease lain yang sudah aktif, seperti MMP lain contohnya MMP-3 atau plasmin, atau melalui interaksi dengan molekul di lingkungan ekstraseluler . MMP-1 yang telah teraktivasi inilah yang mampu memulai degradasi kolagen. Untuk menjalankan fungsi degradasi kolagen dan protein matriksnya (aktivitas kolagenase), Aktivitas katalitik MMP-1 sangat bergantung pada ion seng sebagai kofaktor esensial di situs aktifnya.^{35,20}

Aktivitas degradasi kolagen diimbangi oleh inhibitor spesifik seperti TIMP. TIMP berikatan dengan MMP1 menetralkan aktivitas proteolitiknya, sehingga menjaga keseimbangan antara sintesis dan degradasi ECM.^{35,20}

2.2. Interleukin-6 (IL-6)

2.2.1. Definisi IL-6

IL-6 merupakan sitokin yang memiliki fungsi ganda (pleiotropic), sebagai sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi yang dimediasi melalui jalur pensinyalan berbeda. IL-6 adalah salah satu anggota keluarga sitokin IL-6 yang tersusun atas 204 asam amino dan mengalami proses glikosilasi. Struktur proteinnya terdiri dari empat α -heliks antiparalel dengan pola "up-up-down-down" dua mengarah ke atas dan dua ke bawah, membentuk struktur khas yang penting untuk pengikatan reseptor dan fungsi biologisnya. IL-6 diproduksi oleh berbagai sel imun seperti sel B, sel T, sel dendritik, dan makrofag, tetapi juga dapat dihasilkan oleh sel non-imun seperti fibroblas dan miosit. Pelepasan IL-6 biasanya dipicu oleh aktivasi *pattern recognition receptors* atau sebagai respons terhadap stres, sehingga menyebabkan peningkatan kadar IL-6 yang signifikan. Sitokin ini berperan dalam banyak proses fisiologis penting untuk kesehatan, tetapi juga sangat terkait dengan hampir semua penyakit inflamasi sehingga menjadi target terapi yang penting.^{36,37}

2.2.2. Fungsi dan Peran IL-6

IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang berperan penting dalam proses fisiologis maupun patologis. Pada tahun sebelumnya sebagai faktor stimulasi sel B, IL-6 diketahui terlibat dalam perkembangan organ, respon fase akut, regulasi inflamasi, dan sistem imun. Aktivitas

biologis IL-6 dijalankan melalui tiga mekanisme utama: *classic signaling* yang cenderung bersifat protektif dan regeneratif, *trans-signaling* yang dominan pro-inflamasi dan berhubungan dengan penyakit kronis serta kanker, serta *cluster signaling* yang berperan dalam pembentukan sel T *helper* 21 (Th21) patogenik.³⁸

IL-6 menjembatani sistem imun bawaan dan adaptif dengan mengatur diferensiasi sel T (antara Treg dan Th21), mengaktivasi sel B untuk menghasilkan antibodi, serta menstimulasi hati untuk memproduksi protein fase akut seperti CRP dan fibrinogen dalam keadaan normal. IL-6 juga berperan dalam hematopoiesis, metabolisme energi, fungsi sistem saraf (neurogenesis, nyeri, regulasi suhu) serta regenerasi organ seperti hati.³⁶

IL-6 bersifat paradoksial saat terjadi metabolisme. Infus IL-6 pada manusia sehat terbukti meningkatkan sensitivitas insulin, disposasi glukosa, oksidasi lemak, dan pengeluaran energi. Akan tetapi asal seluler IL-6 menentukan efek biologisnya IL-6 dari adiposit dapat memicu infiltrasi makrofag dan inflamasi. Sedangkan IL-6 yang berasal dari otot (myokine) justru bersifat protektif dengan menekan inflamasi. IL-6 juga berperan dalam homeostasis energi melalui sinyal hipotalamus serta meningkatkan sekresi insulin melalui jalur incretin seperti GLP-1.³⁷

IL-6 berperan pada berbagai kondisi patologis termasuk autoimunitas, kanker, fibrosis, dan inflamasi kronis.³⁵ Pada kulit IL-6

berperan ganda yaitu mempercepat penyembuhan luka dengan merekrut leukosit, mengaktifkan fibroblas, dan merangsang pembentukan kolagen, namun bila tidak terkontrol dapat menyebabkan fibrosis berlebihan, parut hipertrofik, keloid, maupun skleroderma melalui lingkaran umpan balik IL-6/TGF- β . Faktor usia, obesitas, dan diabetes memperburuk proses ini dengan memperpanjang inflamasi dan meningkatkan sel Th21.³⁹

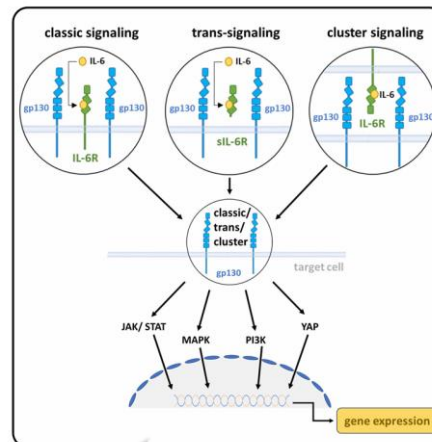
Disisi lain IL-6 juga berperan dalam kerusakan vaskular. Penelitian menunjukkan IL-6 meningkatkan produksi ROS mitokondria di sel endotel aorta manusia, yang menurunkan ketersediaan *nitric oxide* (NO) sehingga menyebabkan disfungsi endotel. Efek ini terkait dengan aktivasi jalur STAT3 dan terbukti dapat dipulihkan dengan antioksidan target-mitokondria. Temuan ini menegaskan peran IL-6 sebagai penghubung antara inflamasi, stres oksidatif, dan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis dan hipertensi.⁴⁰

2.2.3. Proses Pembentukan dan Mekanisme Kerja IL-6

IL-6 merupakan sitokin pleiotropik yang diproduksi oleh berbagai jenis sel. Baik sel imun seperti limfosit T dan B, makrofag, sel dendritik, maupun sel non-imun seperti fibroblas, keratinosit, sel otot rangka, hepatosit, dan sel endotel. IL-6 terbentuk sebagai respons tubuh terhadap infeksi, trauma, maupun kerusakan jaringan. Proses ini berawal ketika sel imun seperti makrofag dan monosit mengenali

keberadaan molekul PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) atau sinyal kerusakan jaringan DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) melalui reseptor pengenal pola (*pattern recognition receptors* PRRs), khususnya *Toll-like receptors* (TLRs). Aktivasi reseptor ini memicu kaskade sinyal intraseluler melalui jalur NF- κ B dan MAPK, yang kemudian mengaktifkan faktor transkripsi penting termasuk NF- κ B dan *Activator Protein-1* (AP-1). AP-1 terbentuk dari dimerisasi protein c-Fos dan c-Jun, yang bersama NF- κ B berikatan pada *promoter region* gen IL6 untuk memperkuat proses transkripsi. mRNA IL-6 yang terbentuk ditranslasi di ribosom menjadi protein sitokin lalu disekresikan ke ruang ekstraseluler.³⁸

Setelah disekresikan IL-6 dapat bekerja secara autokrin, parakrin, maupun endokrin, tergantung pada sel target yang terlibat. IL-6 bekerja dengan cara berikatan pada reseptor spesifiknya (IL-6R) yang tersedia dalam dua bentuk yaitu reseptor membran (mIL-6R) dan reseptor larut (sIL-6R). Ikatan ini kemudian merekrut *glikoprotein 132* (gp132) suatu molekul transmembran yang diekspresikan luas hampir di semua jenis sel. Kompleks IL-6/IL-6R/gp132 akan mengalami homodimerisasi dan mengaktifasi *Janus kinases* (JAKs), yang selanjutnya memfosforilasi gp132 dan merekrut *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3). STAT3 yang teraktivasi akan berdimerisasi masuk ke dalam inti sel dan memicu ekspresi berbagai gen target.³⁸



Gambar 2.2. Persinyalan *Interleukin-6*³⁸

Berdasarkan Gambar 2.4.2 diatas terdapat tiga mode persinyalan utama IL-6 yaitu classic signaling yang terjadi melalui mIL-6R dan umumnya bersifat protektif serta regeneratif misalnya pada hepatosit yang menghasilkan protein fase akut (C-reactive protein, fibrinogen) atau pada proses perbaikan jaringan. trans-signaling yang terjadi melalui sIL-6R dan memungkinkan IL-6 mengaktivasi hampir semua sel yang mengekspresikan gp132. Mekanisme ini dominan pada proses inflamasi kronis, autoimunitas, fibrosis, maupun kanker; Serta trans-presentation yaitu mekanisme yang spesifik pada interaksi antara sel dendritik dan sel T di mana kompleks IL-6–mIL-6R dipresentasikan ke sel T yang mengekspresikan gp130 sehingga mendorong diferensiasi ke arah sel *T helper* 17 (Th17) yang bersifat pro-inflamasi.^{38,36}

Selain jalur JAK/STAT3 aktivasi gp130 juga memicu jalur lain seperti MAPK/ERK yang berperan dalam proliferasi sel dan

remodeling jaringan dan PI3K/AKT yang berhubungan dengan regulasi metabolisme kelangsungan hidup sel dan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B.³⁷ Melalui mekanisme inilah IL-6 mampu mengatur berbagai fungsi fisiologis seperti diferensiasi sel B menjadi sel plasma modulasi keseimbangan antara sel T regulator (Treg) dan Th17, hematopoiesis, metabolisme energi serta regenerasi jaringan. Namun ketika produksinya berlebihan dan berlangsung kronis IL-6 justru berperan dalam patogenesis berbagai penyakit seperti inflamasi kronis, autoimunitas, fibrosis, kanker, hingga penyakit kardiometabolik.³⁹

IL-6 adalah sitokin multifungsi yang bekerja melalui classic signaling, trans-signaling, dan trans-presentation dengan mengaktifkan jalur JAK/STAT, MAPK, dan PI3K. Dalam kadar seimbang, IL-6 berperan protektif untuk regulasi imun, inflamasi, metabolisme, dan regenerasi jaringan. Akan tetapi produksi berlebih atau tidak terkontrol menjadikannya pemicu inflamasi kronis, autoimunitas, dan berbagai penyakit degeneratif, sehingga keseimbangan aktivitas IL-6 sangat diperlukan untuk menjaga homeostasis tubuh.

2.2.4. Faktor yang mempengaruhi IL-6

IL-6 adalah sitokin multifungsi yang produksinya dipengaruhi oleh faktor usia, imunologis, metabolik, genetik, serta lingkungan. Penelitian terbaru menegaskan bahwa sumber seluler, konteks

biologis, dan jalur sinyal yang terlibat akan sangat menentukan kadar serta efek IL-6 dalam tubuh.³⁸

Kadar IL-6 menunjukkan variasi berdasarkan usia. Pada anak-anak kadar IL-6 cenderung menurun seiring bertambahnya usia. Sedangkan pada orang dewasa terjadi peningkatan progresif seiring penuaan. Hal ini menunjukkan adanya keterkaitan antara inflamasi kronis tingkat rendah pada lansia dan peningkatan kadar IL-6.⁴¹

Beberapa sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α merupakan stimulator kuat produksi IL-6 pada berbagai jenis sel. Termasuk makrofag, fibroblas, dan sel endotel. Selain itu infeksi bakteri maupun virus yang mengaktivasi *Toll-like receptor* (TLR) pada sel imun juga terbukti meningkatkan ekspresi IL-6 secara signifikan. Kondisi stres seluler dan peningkatan prostaglandin yang memicu kenaikan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intraseluler turut mendorong sekresi IL-6, sehingga faktor lingkungan internal sel sangat berperan dalam regulasinya.³⁷

Faktor metabolik juga tidak kalah penting. Contohnya Jaringan adiposa sebagai salah satu sumber utama IL-6 yang dilepaskan ke sirkulasi. IL-6 yang diproduksi adiposit terbukti meningkatkan infiltrasi makrofag dan memperkuat inflamasi pada jaringan lemak. Sebaliknya IL-6 yang berasal dari otot rangka (*myokine*) memiliki efek protektif dengan menekan infiltrasi makrofag, sekaligus membantu meningkatkan sensitivitas insulin. Pada kondisi obesitas

dan resistensi insulin terjadi peningkatan produksi IL-6 kronis dari jaringan lemak yang berkontribusi pada inflamasi sistemik tingkat rendah. Sebaliknya aktivitas fisik seperti olahraga meningkatkan kadar IL-6 secara sementara, namun dengan fungsi adaptif yaitu mendukung metabolisme energi, oksidasi lemak, dan perbaikan sensitivitas insulin.³⁷

Selain faktor imunologis dan metabolik, aspek genetik juga berperan dalam mengatur kadar IL-6. Variasi polimorfisme pada gen IL-6 terbukti berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, gangguan metabolisme, dan respons inflamasi yang berlebihan. Polimorfisme ini dapat memengaruhi tingkat ekspresi IL-6 maupun sensitivitas terhadap stimulus inflamasi, sehingga individu dengan predisposisi genetik tertentu lebih rentan terhadap penyakit kronis yang melibatkan IL-6.³⁸ Kadar dasar IL-6 memiliki komponen heritabilitas cukup tinggi, dengan studi kembar memperkirakan kontribusi genetik antara 15–70%. Beberapa varian genetik yang berhubungan dengan kadar IL-6 diidentifikasi pada gen IL6R dan ABO, meskipun kontribusi varian ini relatif kecil (sekitar 2% variasi kadar IL-6) Penelitian *Genome Wide Association Study* (GWAS) awal memiliki keterbatasan jumlah sampel. Namun studi meta-GWAS terbaru dengan melibatkan lebih dari 76.000 individu keturunan Eropa berhasil mengidentifikasi varian baru yang terkait kadar IL-6 sekaligus menjelaskan mekanisme genetik yang mendasari peran

sitokin ini.⁴¹

2.2.5. Teknik Deteksi dan Pengukuran IL-6

Untuk menilai kadar IL-6 telah dikembangkan berbagai metode pengukuran, mulai dari teknik laboratorium konvensional hingga teknologi biosensor yang lebih modern. Metode yang paling umum digunakan adalah *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA). Kedua metode ini sangat populer karena sensitivitas tingginya yang mampu mendeteksi IL-6 pada konsentrasi rendah dalam serum maupun plasma serta memiliki tingkat reproduktibilitas yang baik. ECLIA bahkan dianggap lebih unggul karena dapat memberikan hasil yang stabil dengan waktu analisis relatif singkat, sehingga sering dipakai pada laboratorium diagnostik rumah sakit.⁴²

Perkembangan teknologi mendorong hadirnya *Fluorescence Immunoassay* (FIA), salah satunya *iChroma 54*. Alat ini dirancang sebagai sistem portabel yang mampu memberikan hasil cepat dalam hitungan menit. Penelitian menunjukkan bahwa hasil FIA memiliki korelasi sangat baik dengan ECLIA. Sehingga metode ini dinilai efisien untuk fasilitas kesehatan yang memiliki keterbatasan sumber daya.⁴³

Seiring meningkatnya kebutuhan pemeriksaan sitokin dalam jumlah kecil dan waktu cepat. Muncul teknologi berbasis biosensor. Beberapa di antaranya adalah *Surface Plasmon Resonance imaging*

(SPRi) dan imunosensor elektrokimia. Keduanya memungkinkan deteksi IL-6 pada konsentrasi sangat rendah bahkan hingga level pikogram per mililiter hanya dengan jumlah sampel kecil dan tanpa memerlukan pewarnaan atau label tambahan. Pendekatan ini dianggap menjanjikan untuk aplikasi klinis karena menggabungkan kecepatan, sensitivitas, serta efisiensi biaya.⁴⁴

Inovasi terbaru adalah *Vertical Flow Assay* (VFA) berbasis nanopartikel emas. Metode ini dapat mengukur IL-6 hanya dalam waktu 15 menit. Sehingga sangat potensial digunakan sebagai alat skrining cepat pada kasus inflamasi akut misalnya sepsis atau COVID-21. Kelebihan lain dari VFA adalah kemampuannya mendeteksi kadar sitokin dengan mudah tanpa memerlukan instrumen kompleks, sehingga cocok untuk aplikasi di lapangan maupun daerah dengan akses laboratorium terbatas.⁴⁵

Kadar IL-6 dalam kondisi fisiologis normal umumnya sangat rendah. Yaitu berkisar antara $< 5-7$ pg/mL atau bahkan tidak terdeteksi pada individu sehat.^{43,44} Namun kadarnya dapat meningkat hingga 10–30 pg/mL dalam kondisi inflamasi ringan. Pada penyakit inflamasi kronis seperti rheumatoid arthritis atau inflamasi jaringan lainnya kadar IL-6 meningkat secara signifikan. Pada kondisi patologis berat seperti sepsis, sindrom badai sitokin, atau COVID-21 berat, kadar IL-6 dapat melonjak ratusan hingga ribuan pg/ML.^{44,45} Peningkatan ekstrem ini umumnya berkorelasi dengan tingkat

keparahan inflamasi, derajat kerusakan jaringan, dan prognosis penyakit.

2.3. Ciplukan (*Physalis Angulata Linn*)

2.3.1. Klasifikasi Ciplukan

Physalis angulata L atau yang lebih dikenal masyarakat Indonesia sebagai ciplukan merupakan tanaman herba dari keluarga *Solanaceae* (suku terung-terungan). Tanaman ini tumbuh subur di daerah tropis dan subtropis termasuk Asia Tenggara dan sering digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai kondisi, mulai dari demam hingga gangguan kulit. Klasifikasi *Physalis angulata* dalam sistem botani modern adalah:^{6,17}

Kingdom : *Plantae*

Divisio : *Magnoliophyta (Angiospermae)*

Kelas : *Magnoliopsida (Eudicots)*

Ordo : *Solanales*

Famili : *Solanaceae*

Genus : *Physalis*

Spesies : *Physalis Angulata Linn*



Gambar 2.3. Buah Ciplukan (*physalis angulata linn*)⁴⁵

Physalis angulata merupakan organisme multiseluler eukariotik yang memiliki kemampuan fotosintesis berkat pigmen klorofil yang terdapat dalam kloroplas. Proses fotosintesis ini tidak hanya berperan dalam sintesis energi tetapi juga penting dalam mendukung siklus oksigen di ekosistem. *Physalis angulata* digolongkan ke dalam kelompok *Angiospermae* secara taksonomi yaitu tumbuhan berbunga sejati dengan biji yang terlindungi dalam buah. Karakteristik ini memberi keuntungan evolusioner berupa perlindungan embrio sekaligus meningkatkan keberhasilan dalam penyebaran generasi berikutnya melalui agen lingkungan maupun hewan penyerbuk.⁴⁶

Dalam tingkat *Magnoliopsida (Eudicots)*, *Physalis angulata* menunjukkan karakteristik tumbuhan dikotil sejati. Biji memiliki dua daun lembaga (kotiledon), sistem vaskuler tersusun teratur, dan bunga biasanya memiliki bagian kelipatan empat atau lima. Sementara itu pengelompokan ke dalam Ordo *Solanales* didasarkan pada kesamaan bentuk bunga yang radial simetris dan tipe buah buni, serta

keseragaman ciri daun sederhana yang dimiliki oleh anggotanya. Kelompok ini juga mencakup tanaman pangan penting seperti ciplukan, kentang, dan cabai yang secara genetik memiliki kedekatan dengan *Physalis*.⁴⁷

Famili *Solanaceae* merupakan salah satu keluarga tumbuhan yang sangat penting. Tidak hanya secara agronomis tetapi juga dalam bidang farmakologi. Anggota keluarga ini menghasilkan berbagai metabolit sekunder yang berperan sebagai senyawa bioaktif seperti alkaloid tropan, nikotin, dan steroid lakton. *Physalis angulata* sendiri dikenal mengandung physalin yaitu suatu *withanolida* dengan struktur steroid lakton yang terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba, antiparasit, hingga antikanker dalam berbagai uji praklinis.^{14,6}

Pada tingkat Genus *Physalis* terdapat lebih dari 75-90 spesies yang tersebar di wilayah tropis dan subtropis. Semua anggotanya ditandai dengan kaliks berbentuk lampion yang menutupi buah suatu fenomena evolusioner yang dikenal sebagai *inflated calyx syndrome*. Adaptasi morfologi ini diyakini tidak hanya melindungi buah dari kondisi lingkungan dan herbivora tetapi juga mendukung keberhasilan penyebaran biji. Spesies *Physalis angulata* merupakan tanaman herba semusim dengan batang tegak, bercabang, berdaun lonjong bergerigi, dan bunga kecil berwarna kuning pucat. Buah bulat yang dilindungi kaliks inilah yang kemudian dikenal luas dan

dikonsumsi masyarakat sebagai buah ciplukan.⁴⁸

2.3.2. Morfologi dan karakteristik *Physalis angulata*

Physalis angulata adalah herba semusim yang secara morfologis menunjukkan rangkaian fitur yang relevan untuk kajian farmakologi karena organ vegetatifnya (daun, batang, akar) maupun organ generatif seperti buah memiliki kandungan fitokimia yang berperan dalam aktivitas biologis. *Physalis angulata* dideskripsikan sebagai sistem *tap-root* (akar tunggang) yang relatif tebal dan mampu menembus lapisan tanah lebih dalam disertai percabangan akar lateral untuk penyerapan tambahan dan stabilitas mekanik. Karakter ini menjelaskan daya tahan tanaman di habitat terganggu dan juga distribusi metabolit akar yang relevan untuk ekstraksi senyawa bioaktif.^{14,49}

Batang tanaman umumnya tegak, bersudut (*several-ridged*), dan berongga. Warna bisa hijau sampai kemerahan, kadang ungu. Permukaan batang sering hampir tak berbulu, tetapi trikoma (termasuk trikoma kelenjar) tersebar pada beberapa bagian sehingga berperan sebagai barier protektif dan tempat akumulasi metabolit sekunder. Panjang tumbuhan bervariasi menurut populasi dan kondisi dilaporkan mencapai hingga 1–2 m pada populasi tertentu.¹⁴

Daun tersusun berseling (*alternate*), lamina berbentuk ovate hingga ovate-oblong dengan tepi bergerigi (*serrate*). Ukuran daun bersifat variabel antar populasi (panjang dan lebar yang dilaporkan

berbeda antar studi), namun secara konsisten mempunyai petiol yang jelas dan permukaan adaksial yang relatif halus, sedangkan abaksial sering menunjukkan bulu halus atau trikome tersebar. Karakter morfologi daun ini penting untuk identifikasi taksonomi sekaligus menentukan organ yang kaya antioksidan untuk ekstraksi.⁵⁰

Bunga *Physalis angulata* tumbuh soliter dari aksil daun dengan mahkota kuning pucat berbintik ungu pada bagian pangkal mahkota, bersifat *hermafrodit* lengkap dengan lima kelopak hijau dan lima petal kuning menyatu membentuk corolla menyerupai terompet. Androecium terdiri atas lima benang sari berantera biru hingga ungu yang epipetal dan membuka memanjang untuk melepaskan polen, sedangkan gynoecium memiliki ovarium superior dengan plasentasi aksial multiovulat serta stilus gynobasik. Fase anthesis berlangsung 2–3 hari, bunga mulai membuka sekitar pukul 06.00, mencapai keterbukaan penuh pukul 08.00, lalu menutup menjelang sore. Suatu mekanisme protektif terhadap kondisi lingkungan yang merugikan. Mahkota dan antera rontok setelah terjadi pembuahan berlanjut meninggalkan ovarium yang tertutup kelopak membentuk struktur khas menyerupai lentera. Mahkota bunga menunjukkan refleksi cahaya ultraviolet yang berfungsi sebagai panduan visual bagi lebah, sementara antera dan petalnya menghasilkan senyawa volatil yang memancarkan aroma, sehingga kombinasi sinyal visual dan kimia ini menjadikan bunga *Physalis angulata* sangat efektif dalam menarik

serangga penyerbuk, khususnya lebah.⁵¹

Buah *Physalis angulata* termasuk jenis buah berry berdaging lunak dengan bentuk bulat hingga lonjong, dengan diameter sekitar 1,5–2,5 cm dan bobot antara 4–10 gram. Buah ini tertutup oleh kelopak (*calyx*) yang mengembang dan menetap, menyerupai selubung tipis seperti kertas yang berfungsi sebagai pelindung alami. Saat matang, warna buah berubah menjadi kuning cerah hingga oranye, dengan permukaan halus serta daging buah yang berair dan mengandung banyak biji kecil. *Calyx* yang mengembang merupakan ciri khas genus *Physalis*. Struktur ini tidak hanya melindungi buah selama masa pertumbuhan, tetapi juga meningkatkan daya simpan pascapanen karena bertindak layaknya kemasan alami sehingga mampu mengurangi kerusakan mekanis maupun serangan patogen.⁵²

2.3.3. Kandungan Fitokimia *Physalis Angulata*

Buah *Physalis angulata* diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya. Senyawa khas utama yang ditemukan adalah withanolides dan physalins, yang termasuk dalam kelompok lakton steroidal. Senyawa ini berkontribusi terhadap aktivitas antiinflamasi dan antikanker pada *Physalis angulata*. Temuan terbaru bahkan melaporkan adanya senyawa baru seperti physangulidines A–C yang menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang kuat, sehingga memperkuat potensi buah ini sebagai kandidat terapi kanker berbasis

bahan alam.⁵²

Buah *Physalis angulata* juga kaya akan flavonoid dan senyawa fenolik yang memiliki potensi antioksidan signifikan. Beberapa flavonoid yang berhasil diidentifikasi antara lain adalah kaempferol, myricetin-3-O-neohesperidoside, dan mangiferin. Berbagai asam fenolik juga ditemukan dalam buahnya. Studi melaporkan keberadaan asam galat, asam kafeat, dan asam ellagat yang berkontribusi terhadap sifat antioksidan dan antiinflamasi.⁵⁶ Uji fitokimia menunjukkan bahwa buah ini mengandung alkaloid, glikosida, flavonoid, tanin, dan fenolik, dengan aktivitas penangkap radikal bebas yang mendekati efektivitas asam askorbat. Kandungan ini memberikan efek protektif terhadap kerusakan oksidatif yang berhubungan dengan penuaan maupun penyakit degeneratif.¹⁷

Komposisi fitokimia buah *Physalis angulata* juga meliputi asam lemak esensial (palmitic acid, linoleic acid, oleic acid), vitamin E (*α-tocopherol*), serta *fitosterol* (*stigmasterol*, *ergost-5-en-3-ol*), yang berperan dalam menjaga integritas membran sel, mengurangi inflamasi, serta meningkatkan fungsi imun.^{45,65} Skrining fitokimia modern juga menunjukkan adanya alkaloid, terpenoid, saponin, tannin, kumarin, dan anthraquinones pada berbagai bagian tanaman, yang mendukung aktivitas biologis tambahan seperti imunomodulator, antimikroba, dan sitotoksik.⁵³

Berikut ini adalah tabel yang menyajikan kandungan kimia

dan fitokimia utama buah *Physalis angulata*, meliputi komposisi makronutrien, mikronutrien, serta senyawa bioaktif yang berperan dalam aktivitas biologisnya.

Tabel 2.2. Kadar dan Kandungan Ciplukan^{54,55,56,16}

Komponen/Kandungan	Kadar Konsentrasi	/ Satuan
Air	72,80–93,29	% berat
Protein	2,87–10,97	% berat
Lemak	0,2–0,3	% berat
Karbohidrat	12,5–15,2	% berat
Serat	0,76–1,45	% berat
Vitamin C	20,91–50,97	mg/100 g
Natrium (Na)	689,52	mg/100 g
Fenilalanin + Tirosin	5,24	g/100g protein
Leusin	5,16	g/100g protein
Fitrat	8,68	mg/100g
Oksalat	3,23	mg/100 g
Asam fenolat total (TPC)	2,895	mg GAE/g ekstrak
Asam ferulat & p-hidroksibenzoat	0,49-1,20	Mg/g ekstrak kering
Flavonoid (total)	1,5-2,8	mg QE/g
Physalin	0,05-0,2	% berat kering
Withanolide	0,1-03	% berat kering
Antioksidan (DPPH)	90,87	% inhibisi (pulp buah)
Mineral lain (K, Mg, P, Fe, Zn, Mn, Cu, B, Co, Li, Si, V)	Terdeteksi (kualitatif kuantitatif)	& –

2.3.4. Formulasi Gel ekstrak Buah Ciplukan

Formulasi gel dari ekstrak buah merupakan salah satu pendekatan penting dalam pengembangan sediaan topikal berbasis herbal karena memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan bentuk semisolid lain seperti krim atau salep. Gel bersifat ringan, mudah diaplikasikan, tidak lengket, cepat menyerap, serta memberikan

sensasi nyaman pada kulit. Penggunaan basis gel juga dapat meningkatkan stabilitas zat aktif yang terkandung dalam ekstrak buah, seperti flavonoid, fenolik, vitamin, dan terpenoid yang rentan mengalami degradasi akibat paparan cahaya panas maupun oksidasi.⁵⁷

Beberapa penelitian telah mengeksplorasi penggunaan berbagai buah sebagai sumber bioaktif dalam formulasi gel. Formulasi gel dengan ekstrak apel (*Malus domestica*) menekankan pentingnya kombinasi gelling agent dengan bahan tambahan seperti humektan (gliserin atau propilen glikol) untuk menjaga kelembapan dan meningkatkan penetrasi bahan aktif. Evaluasi menunjukkan bahwa gel ekstrak apel memiliki aktivitas antioksidan *in vitro* yang signifikan, yang mendukung penggunaannya dalam sediaan anti-aging dan protektif kulit.⁵⁷

Penelitian oleh Krongrawa *et al.* menunjukkan Gel berbasis Carbopol Ultrez 23 yang mengandung ekstrak kernel kelapa (TC06) tidak hanya stabil secara fisik tetapi juga mampu mempertahankan aktivitas antioksidan selama penyimpanan.⁵⁸

Penelitian lain yang menggunakan ekstrak semangka (*Citrullus lanatus*) menunjukkan manfaat formulasi gel pelembap. Variasi konsentrasi ekstrak (5–15% w/v) terbukti memengaruhi parameter fisik seperti viskositas, homogenitas, daya sebar, dan adhesivitas. Hasil uji menunjukkan bahwa gel ini efektif dalam meningkatkan kelembapan kulit serta memiliki aktivitas antioksidan yang baik.⁵⁹

Sedangkan pada gel dengan ekstrak mentimun (*Cucumis sativus*) diformulasi menggunakan *Carbopol*, gliserin, dan *triethanolamine* (TEA) sebagai agen penetral, dengan hasil evaluasi meliputi organoleptik, homogenitas, pH, dan daya sebar. Studi ini menekankan bahwa pemilihan bahan dasar gel serta penyesuaian pH berperan penting dalam menghasilkan sediaan yang stabil dan nyaman diaplikasikan pada kulit.⁶⁰

Hasil dari berbagai penelitian secara umum konsisten menunjukkan bahwa formulasi gel dengan ekstrak buah memiliki prospek besar dalam bidang farmasi dan kosmetik. Faktor-faktor penting yang memengaruhi keberhasilan formulasi mencakup pemilihan gelling agent, penambahan humektan, penyesuaian pH, serta evaluasi mutu fisik (viskositas, pH, homogenitas, spreadability, dan stabilitas).

Formulasi gel ekstrak buah pada dasarnya melalui beberapa tahapan penting yang saling berkaitan. Tahap pertama adalah ekstraksi bahan aktif, di mana simplisia buah segar atau kering diekstrak menggunakan pelarut organik maupun polar, seperti etanol 70–96% atau air. Metode ekstraksi yang umum digunakan meliputi maserasi, soxhletasi, hingga metode modern seperti *microwave-assisted extraction* untuk memperoleh ekstrak kental yang kaya fitokonstituen.⁶¹ Tahap berikutnya adalah persiapan basis gel, yang dibuat dengan melarutkan bahan pembentuk gel (*gelling agent*)

seperti Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), *Carbopol* 938/944, *sodium alginate*, atau *sodium carboxymethylcellulose* ke dalam air dengan pengadukan hingga terbentuk massa gel yang stabil. Basis gel yang sudah siap kemudian dilakukan pencampuran ekstrak ke dalam basis gel dengan konsentrasi tertentu, umumnya berkisar antara 0,5–10% tergantung tujuan penelitian dan potensi aktivitas biologis ekstrak yang diuji.^{62,63} Formulasi kemudian dapat ditambahkan bahan tambahan misalnya pengawet (metil paraben atau propil paraben), penstabil pH (seperti triethanolamine untuk mengatur pH mendekati fisiologis), humektan (gliserin, propilen glikol) untuk menjaga kelembaban, serta parfum bila diperlukan untuk meningkatkan penerimaan organoleptik.^{57,64} Tahap selanjutnya adalah homogenisasi, yakni pengadukan berulang agar ekstrak dan basis gel bercampur merata sehingga sediaan seragam. Gel yang telah homogen harus menjalani evaluasi fisik meliputi pemeriksaan organoleptik (warna, bau, konsistensi), pengukuran pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, hingga uji stabilitas dalam kondisi penyimpanan tertentu. Evaluasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa sediaan gel ekstrak yang diformulasikan memiliki kualitas yang memenuhi persyaratan farmasetika serta tetap stabil selama masa penyimpanan.^{57,65}

2.4. Ultraviolet (UV)

2.4.1. Definisi Ultraviolet (UV)

Istilah *ultraviolet* secara harfiah berarti “melampaui ungu”,

merujuk pada bagian spektrum cahaya dengan panjang gelombang yang lebih pendek dibandingkan cahaya tampak (khususnya ungu), tetapi lebih panjang daripada sinar-X. Radiasi ini memiliki rentang panjang gelombang sekitar 100–440 nm dan tidak dapat ditangkap oleh indra penglihatan manusia.⁶⁶

Berdasarkan perbedaan panjang gelombangnya, radiasi UV dibagi menjadi tiga kategori utama, yaitu UVA (369–440 nm), UVB (300–369 nm), dan UVC (200–300 nm).⁷¹ Masing-masing subtype ini mempunyai karakteristik dan dampak biologis yang berbeda. UVA dengan panjang gelombang terpanjang dapat menembus lebih dalam ke lapisan dermis dan berperan besar dalam proses penuaan kulit (*photoaging*), UVB hanya mampu menembus hingga epidermis akan tetapi memiliki energi lebih tinggi sehingga dapat menyebabkan eritema, kerusakan DNA, dan mutasi genetik. Sedangkan UVC meskipun sangat berbahaya namun sebagian besar terserap oleh lapisan ozon dan tidak mencapai permukaan bumi.⁶⁷

Salah satu sifat khas radiasi UV adalah kemampuannya memicu reaksi fotokimia pada molekul biologis. Hal ini membedakannya dari cahaya tampak biasa, karena UV mampu menginduksi perubahan struktural DNA, protein, maupun lipid seluler. Dampak biologis tersebut dapat berujung pada immunosupresi, kerusakan jaringan, hingga karsinogenesis. Namun tidak semua efek UV bersifat merugikan. Contohnya paparan UVB dalam jumlah terbatas memicu

konversi 7-dehidrokolesterol menjadi vitamin D3 di lapisan epidermis yang esensial bagi metabolisme tulang dan sistem imun.⁶⁶

2.4.2. Klasifikasi *Ultraviolet* (UV)

Radiasi sinar ultraviolet dibedakan dalam tiga kategori utama, yaitu:⁶⁶

1. Radiasi Ultraviolet A (UVA)

Sinar UVA memiliki panjang gelombang terpanjang dalam spektrum ultraviolet, yaitu 369–440 nm, dan merupakan jenis sinar UV yang paling banyak mencapai permukaan bumi, sekitar 90–95% dari total radiasi UV. Karakteristik utama dari sinar UVA adalah kemampuannya menembus kulit lebih dalam dibandingkan sinar UVB mencapai hingga lapisan dermis. Penetrasi UVA sekitar 100 kali lebih dalam dibandingkan UVB. Radiasi UVA dapat memengaruhi keratinosit pada epidermis maupun fibroblas pada dermis, sehingga menyebabkan perubahan struktur dan fungsi kulit dalam jangka panjang.

Walaupun kontribusi UVA terhadap karsinogenesis kulit lebih rendah dibandingkan UVB karena absorpsinya terhadap DNA relatif kecil. Radiasi ini tetap berperan dalam kerusakan DNA secara tidak langsung. Mekanisme utama kerusakan DNA akibat UVA adalah melalui reaksi fotosensitisasi yang menghasilkan *8-hydroxy-2'-deoxyguanine* (8-OHdG) sebagai biomarker stres oksidatif. Paparan UVA yang diserap kromofor

kulit memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang kemudian menimbulkan stres oksidatif pada epidermis dan dermis.

Stres oksidatif ini berperan penting dalam patogenesis *photoaging* melalui aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) dan *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B). Aktivasi kedua jalur ini meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMPs), yaitu enzim yang merombak protein struktural kulit seperti kolagen dan elastin. Degradasi protein tersebut mengakibatkan hilangnya elastisitas kulit dan terbentuknya keriput sebagai tanda penuaan kulit. Paparan UVA dari *tanning bed* juga dilaporkan meningkatkan risiko eritema serta melanoma, dengan kontribusi UVA sebesar 54–80% terhadap eritema akibat penggunaan *tanning bed*.

2. Radiasi Ultraviolet B (UVB)

Sinar UVB memiliki panjang gelombang lebih pendek dibanding UVA, yaitu 300–369 nm. Hanya menyumbang sekitar 1–10% dari total radiasi UV yang mencapai bumi. Sinar UVB merupakan penyebab utama kerusakan kulit yang bersifat karsinogenik. Radiasi ini terutama diserap pada lapisan epidermis, namun dapat menembus hingga bagian atas dermis.^{67,68}

Paparan sinar UVB pada kulit menyebabkan kerusakan DNA keratinosit, terutama berupa pembentukan *Cyclobutane*

Pyrimidine Dimers (CPDs). Kerusakan DNA ini mengaktifkan jalur pensinyalan seluler yang melibatkan protein p53, yang kemudian menstimulasi sekresi *α -melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) dari keratinosit. Hormon ini akan berikatan dengan reseptor MC1R pada melanosit di lapisan basal epidermis. Aktivasi reseptor MC1R memicu jalur cAMP/PKA yang berujung pada aktivasi MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*) yaitu faktor transkripsi utama pengatur melanogenesis. MITF kemudian meningkatkan ekspresi enzim kunci tirosinase, TRP-1, dan TRP-2, yang bertanggung jawab dalam sintesis melanin dari prekursor tirosin. Akibatnya melanosit meningkatkan produksi melanin dan mengemasnya ke dalam melanosom yang ditransfer ke keratinosit, menghasilkan hiperpigmentasi kulit. Proses ini dibuktikan dengan peningkatan ekspresi Melan-A, yaitu penanda spesifik melanosit aktif.^{67,68}

Paparan sinar ultraviolet B (UVB) juga memberikan dampak yang bervariasi terhadap kulit baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang. UVB dapat menimbulkan eritema atau sunburn yang ditandai dengan kemerahan akibat peningkatan aliran darah ke kulit. Paparan ini juga memicu respon inflamasi, terbentuknya hiperkeratosis, peningkatan pigmentasi, serta penurunan densitas kolagen pada jaringan dermis.⁶⁸

Dalam jangka panjang paparan UVB yang berulang terbukti

mempercepat proses penuaan kulit atau *photoaging*. Mekanisme ini ditandai dengan munculnya keriput, perubahan elastisitas kulit, serta akumulasi mutasi genetik yang pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya kanker kulit khususnya karsinoma sel basal dan sel skuamosa.⁶⁷

UVB juga memiliki efek imunomodulator. Paparan UVB terbukti menekan respons imun lokal melalui penurunan jumlah sel Langerhans sehingga kulit menjadi lebih rentan terhadap infeksi maupun perkembangan kanker kulit. Meskipun demikian efek imunomodulator dari UVB dimanfaatkan secara klinis khususnya pada terapi *narrow-band* UVB untuk pengobatan penyakit kulit tertentu seperti psoriasis dan vitiligo. Walaupun terapi ini efektif, risiko paparan kumulatif yang dapat menimbulkan mutasi DNA tetap perlu diantisipasi dengan pemantauan jangka panjang.⁶⁹

Berbagai penelitian telah menguatkan pemahaman mengenai mekanisme biologis UVB pada kulit. Penelitian menjelaskan bahwa UVB berperan dalam jalur molekuler yang berhubungan dengan karsinogenesis. Penelitian oleh Vats *et al.* menemukan bahwa paparan UVB dapat memicu kematian keratinosit melalui mekanisme ferroptosis yang kemudian menginisiasi respon inflamasi pada kulit. Pada penelitian oleh Blackstone *et al* menunjukkan bahwa paparan UVB kronis

berkontribusi terhadap perubahan biomekanik kulit melalui kerusakan kolagen, penurunan elastisitas, serta perubahan ekspresi microRNA yang berperan dalam regulasi genetik.

3. Radiasi Ultraviolet C (UVC)

Sinar UVC memiliki panjang gelombang terpendek, yaitu 100–300 nm, dan merupakan bentuk radiasi UV yang paling berenergi sehingga bersifat paling berbahaya. Namun, lapisan ozon atmosfer bumi secara efektif menyerap seluruh radiasi UVC.⁶⁶ Radiasi UVC dari matahari tidak mencapai permukaan bumi karena diserap lapisan ozon. Paparan UVC pada manusia hanya mungkin terjadi melalui sumber buatan seperti lampu merkuri bertekanan rendah, lampu germisidal, atau teknologi *far-UVC* (207–242 nm) yang belakangan dikembangkan untuk tujuan medis dan desinfeksi.⁷⁰ Paparan UVC tidak berkontribusi terhadap kerusakan kulit akibat paparan sinar matahari sehari-hari.⁶⁶

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Paparan sinar ultraviolet B (UVB) pada kulit memicu serangkaian peristiwa biologis yang berujung pada inflamasi dan kerusakan jaringan. Energi foton UVB diserap oleh kromofor seluler, terutama DNA, sehingga menyebabkan kerusakan langsung berupa terbentuknya *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPD) dan *6-4 photoproducts* (6-4PP). Lesi DNA ini mendistorsi struktur heliks ganda sehingga mengganggu replikasi dan transkripsi, sekaligus memicu aktivasi protein sensor kerusakan seperti p53. Paparan UVB juga menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui proses fotosensitisasi oleh kromofor intraseluler dan gangguan fungsi mitokondria. Akumulasi ROS menimbulkan stres oksidatif yang merusak lipid, protein, dan basa DNA, serta berperan sebagai sinyal untuk mengaktifkan jalur inflamasi.

Kerusakan sel akibat CPD dan ROS melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang dikenali oleh reseptor pola seperti *Toll-like receptors* (TLR). Aktivasi ini menginduksi jalur transduksi sinyal intraseluler termasuk *mitogen-activated protein kinase* (MAPK: ERK, JNK, p38) dan kompleks IKK yang memicu aktivasi dua faktor transkripsi utama, yaitu NF- κ B dan AP-1. Kedua faktor transkripsi tersebut masuk ke nukleus dan mengikat promoter gen proinflamasi salah satunya gen IL6 sehingga mendorong transkripsi mRNA IL-6. Stabilitas mRNA IL-6 meningkat setelah paparan

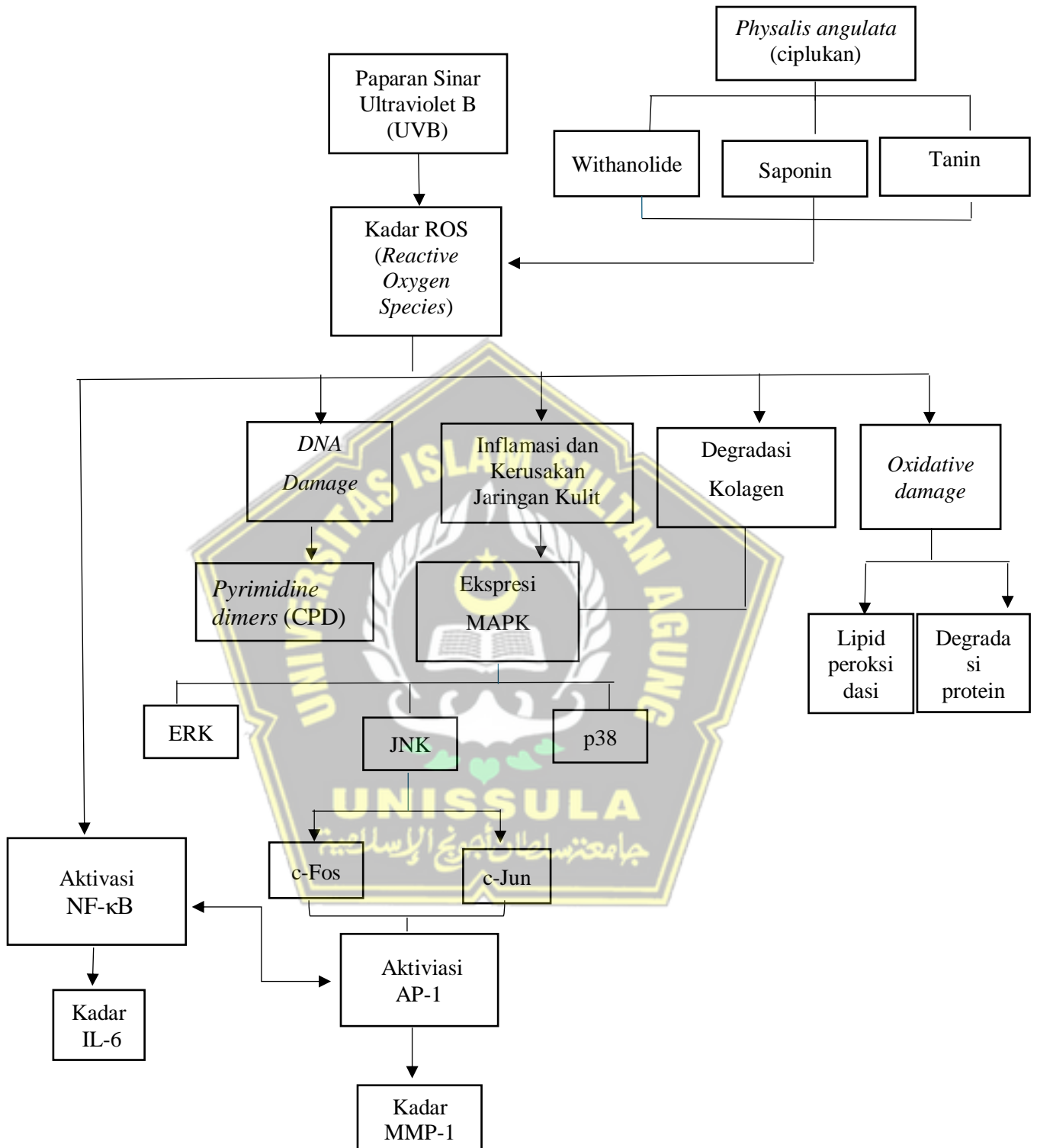
UVB yang menjadikan produksi protein IL-6 bertahan lebih lama. Protein IL-6 yang terbentuk kemudian disekresikan oleh keratinosit, fibroblas, dan makrofag yang bekerja secara autokrin, parakrin, maupun endokrin. IL-6 memperkuat respon inflamasi, menarik sel imun, dan menstimulasi produksi protein fase akut.

Aktivasi AP-1 juga menginduksi ekspresi *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) yaitu enzim proteolitik yang berperan memecah kolagen tipe I dan III pada dermis. Aktivitas MMP-1 menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler yang mengakibatkan hilangnya elastisitas kulit dan timbulnya tanda-tanda *photoaging*. MMP-1 juga dapat mengaktifkan MMP lain sehingga memperluas kerusakan jaringan. Secara normal aktivitas MMP dikendalikan oleh *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases* (TIMP). Pada paparan UVB kronis keseimbangan ini terganggu sehingga degradasi kolagen lebih dominan. Kombinasi dari inflamasi akibat IL-6, stres oksidatif oleh ROS, dan degradasi kolagen oleh MMP-1 menjadikan kulit rentan terhadap kerusakan kronis yang ditandai dengan keriput, kehilangan kelembapan, serta peningkatan risiko karsinogenesis akibat mutasi DNA yang tidak diperbaiki.

Ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, withanolide, dan physalin yang diketahui memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator. Flavonoid berperan dalam menetralkan ROS sehingga menurunkan stres oksidatif, sementara withanolide dan physalin mampu menekan aktivasi jalur NF- κ B dan AP-1. Efek ini berimplikasi pada penurunan transkripsi IL-6 dan MMP-1,

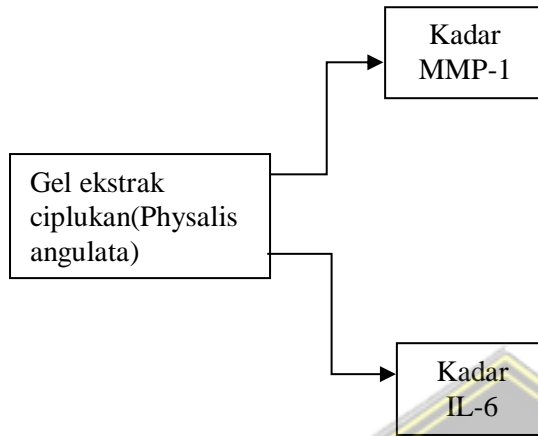
sehingga inflamasi dapat diredam dan degradasi kolagen berkurang. Ciplukan juga berkontribusi terhadap perbaikan struktur dan kelembapan kulit melalui perlindungan matriks ekstraseluler. Sehubungan dengan hal tersebut ciplukan dapat bekerja sebagai agen protektif terhadap paparan UVB dengan cara menurunkan kadar IL-6 dan MMP-1, menjaga kolagen dermis, serta mencegah terjadinya *photoaging*.





Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

3.3. Hipotesa

Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang terpapar sinar UVB

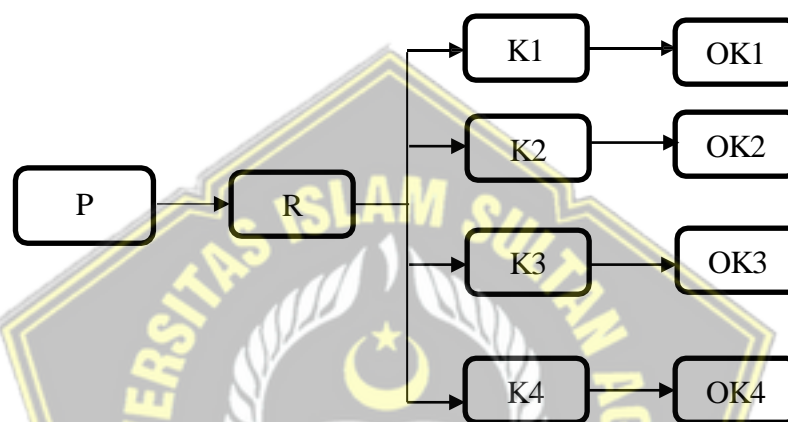


BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

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



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

P : Populasi

R : Random Sampling

K1 : Mencit sehat yang diberi pakan *standard* tanpa diberi paparan sinar UV-B

K2 : Kelompok kontrol negatif yang diberi pakan *standard* dan diberi paparan sinar UV-B dengan pemberian *base gel*.

K3 : Mencit dengan paparan sinar UVB dengan pemberian gel ekstrak buah ciplukan dosis 10%.

K4 : Mencit dengan paparan sinar UVB dengan pemberian gel ekstrak buah ciplukan dosis 20%.

OK 1 : Observasi pada kelompok 1

OK 2 : Observasi pada kelompok 2

OK 3 : Observasi pada kelompok 3

OK 4 : Observasi pada kelompok 4

4.2. Populasi Penelitian dan Sampel Penelitian

Subyek penelitian yaitu Mencit BALB/c betina berusia 6-8 minggu, dengan berat 18-35 gram , yang dinyatakan layak digunakan dan dipelihara

dari *animal* IBL Semarang. Mencit dipelihara di ruangan dengan ventilasi cukup dengan suhu ruangan 28-32°C di laboratorium. Mencit diberi makanan pelet dan minuman air putih secukupnya. Mencit diadaptasikan selama 5 hari sebelum diberi perlakuan.

4.2.1. Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

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

4.2.1.1. Kriteria Inklusi

- a. Mencit sehat, bergerak aktif, makan dan minum cukup
- b. Secara makroskopis mencit tidak ada kelainan morfologi
- c. Jenis kelamin betina
- d. Usia 6-8 minggu
- e. Berat 18-35 gram

4.2.1.2. Kriteria *Drop Out*

Mencit sakit atau mati saat penelitian berlangsung.

4.2.2. Besar Sampel

Menurut WHO besar sampel perkelompok minimal 5 ekor dengan cadangan 10% (1 ekor) untuk menghindari *loss of follow*.

Sampel dirandomisasi menggunakan cara *simple random sampling*, dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 1 kelompok mencit sehat dan 3 kelompok perlakuan. Jumlah keseluruhan sampel mencit yang

digunakan dan dianalisa dalam penelitian ini sebanyak 24 ekor.

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Penelitian

4.3.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian dosis gel Ekstrak Buah Ciplukan (*Physalis angulata*)

4.3.1.2. Variabel Terikat

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

4.3.2. Definisi Operasional

4.3.2.1. Gel Ekstrak Buah Ciplukan (GEBC)

Ekstrak buah Ciplukan dalam sediaan dosis gel 10% dan 20 % dibuat di Laboratorium IBL Semarang yang diberikan secara topikal sebanyak 0,3g pada kelompok perlakuan dosis 10% (K4) dan 20% (K5) seluruh permukaan punggung mencit BALB/c yang sudah dicukur yang sebelumnya dipapar sinar UVB 360mJ/cm² dengan jarak 1mWatt/cm² dengan waktu 15 menit selama 5 hari.¹⁹

Satuan :%

Skala : Ordinal

4.3.2.2. Kadar MMP-1

Kadar MMP-1 di jaringan kulit hewan coba yang diukur dengan metode ELISA antibodi MMP-1 yang dinyatakan dalam satuan pg/ml menggunakan sampel jaringan kulit. Pengukuran kadar MMP-1 dilakukan di hari ke-11 dilakukan di Laboratorium IBL Semarang.

Satuan : pg/mL

Skala : Rasio

4.3.2.3. Kadar IL-6

Kadar IL-6 di jaringan hewan coba yang diukur menggunakan ELISA antibodi IL-6 yang dinyatakan dalam satuan pg/ml sampel diambil dari jaringan kulit. Pengukuran kadar IL-6 dilakukan pada hari ke-11 dilakukan di Laboratorium IBL Semarang.

Satuan : pg/mL

Skala : Rasio

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat

1. Alat yang digunakan untuk membuat gel ekstrak buah ciplukan yaitu tempat penyimpanan steril, sendok kaca steril, *Vacuum dryer*, rotator evaporator, blender, dan labu erlemeyer. Alat yang digunakan untuk pemeliharaan hewan coba mencit, yaitu kandang dengan kelengkapan tempat makanan dan minum, jarum 28G, spuit 1 cc, alat cukur, sarung tangan, tempat fiksasi, dan timbangan

analitik.^{64,71}

2. Alat yang digunakan untuk pemeliharaan hewan coba mencit yaitu kandang dengan kelengkapan tempat makanan dan minum, jarum 28G, spuit 1 cc, alat cukur, sarung tangan, tempat fiksasi, dan timbangan analitik.
3. Alat yang digunakan untuk pembuatan preparat yaitu kaca *glass*, kaca penutup, pisau scalpel, pinset, talenan, saringan, *tissue*, *Freezer* (-20⁰C), *microtome*, *waterbath* 46⁰C, mesin *vacuum* dan mesin bloking.
4. Alat yang digunakan untuk ELISA yaitu *assay plate*, mikropipet. Inkubator, tabung eppendorf, vorteks.
5. Alat yang digunakan untuk Paparan UVB yaitu Lampu UV-B tipe *Narrowband* TL- 20W/01. Sinar UV-B adalah jumlah intensitas sinar UV-B yang diberikan berasal dari mesin sinar UV-B tipe *narrowband* TL- 20W/01. Alat ini memancarkan sinar UV-B dengan daya 20 watt, dengan “01” menunjukkan bahwa lampu ini memiliki suhu warna yang terang. Paparan sinar UV-B diberikan selama 5 hari. Dosis paparan sinar UV B diberikan sebanyak 1 MED dan setiap paparan diberikan selama 15 menit dengan jarak penyinaran 1mWatt/cm².

4.4.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari :^{71,64}

1. Bahan gel dasar
2. Gel ekstrak buah ciplukan dengan dosis 10 %; 20 %
3. Pengukur dosis radiasi (Dosimetri)
4. *Standard solution*
5. *Assay diluent* A dan B
6. *Wash buffer concentrate*
7. *Substrate solution* A dan B
8. *Stop solution*
9. *Plate sealer*
10. *Distilled water*

4.5. Cara Penelitian

4.5.1. Perolehan *Ethical Clearance*

Penelitian ini akan meminta izin dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.5.2. Pembuatan Ekstrak Buah Ciplukan

Buah ciplukan ± 500 gram dikeringkan pada suhu 50 – 60°C dan dihaluskan menjadi bubuk kering. Bubuk kering diekstraksi melalui proses maserasi menggunakan etanol 70% selama 72 jam kemudian disaring dan filtrat tersebut ditampung, residu kemudian dimaserasi kembali dengan metode yang sama. Kandungan etanol diuapkan menggunakan *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kental.

Kandungan ekstrak divalidasi dengan mengukur senyawa metabolit sekunder secara kualitatif dengan reaksi tetes yaitu pengukuran flavonoid, alkaloid, terpenoid, tannin, saponin, dan steroid. Ekstrak kental yang diperoleh kemudian disimpan dalam suhu 2-8°C.^{71,64}

4.5.3. Penetapan Dosis

Sebelum dilakukan penelitian terlebih dahulu ditentukan dosis yang akan digunakan untuk penelitian. Penelitian sebelumnya konsentrasi 10% ekstrak buah ciplukan bersifat sebagai konsentrasi efektif dan aman (*safe and effective dose*) yang mampu menurunkan mediator inflamasi tanpa menimbulkan iritasi.¹³ Sediaan gel dipilih karena gel bersifat nyaman, stabil, mudah diformulasikan, sesuai dengan sifat ekstrak ciplukan, meningkatkan penetrasi kulit, serta lebih efektif sebagai sediaan topikal untuk menurunkan inflamasi.^{64,65} Konsentrasi 20% ditambahkan untuk mengevaluasi apakah peningkatan konsentrasi memberikan efek lebih baik (*dose dependent*). Penelitian ini menggunakan dosis 10% karena telah terbukti aman dan efektif pada penelitian sebelumnya, sedangkan 20% dipilih untuk melihat efek peningkatan dosis (*dose-dependent*) terhadap penurunan kadar IL-6 dan MMP-1 akibat paparan UVB.

4.5.4. Pembuatan Sediaan Gel

Berdasarkan penelitian sebelumnya pembuatan Formulasi basis

gel dilakukan dengan melarutkan *Carbopol 940* sebanyak 1–1,5% weight/volume ke dalam sebagian air deionisasi, kemudian dibiarkan mengembang sempurna sambil diaduk hingga homogen. Gliserin 10% w/v ditambahkan sebagai humektan untuk menjaga kelembapan kulit dan meningkatkan konsistensi gel. Sebagai bahan pengawet digunakan benzyl alcohol 1% w/v, sedangkan *Triethanolamine* (TEA) 1–2% w/v ditambahkan secara bertahap untuk menetralkan pH hingga berada pada kisaran fisiologis kulit (pH 6,8–7,0).⁶⁵ Selanjutnya ekstrak buah *Physalis angulata* dimasukkan ke dalam basis gel dengan konsentrasi 10% w/v (10 g ekstrak dalam 100 mL sediaan gel) dan 20% w/v (20 g ekstrak dalam 100 mL sediaan gel). Ekstrak yang telah ditambahkan dilakukan penambahan air deionisasi secukupnya hingga mencapai volume akhir 100 mL, kemudian campuran dihomogenisasi hingga diperoleh sediaan gel yang stabil.

4.5.5. Pembagian Kelompok

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

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

4. Kelompok IV: kelompok perlakuan 2 (Perlakuan 2, mencit dipapar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 20% secara topikal)

4.5.6. Penyinaran UVB pada Subyek Penelitian

Penyinaran UV-B menginduksi terjadinya *photoaging* ditandai awal dengan kulit terlihat *erymatouse* pada area yang dipapar sinar UVB dan tampak kerutan yang semakin dalam. Berikut tahapannya yaitu;

1. Mencit babl/c yang sudah diadaptasi 5 hari
Bulu pada bagian punggung dicukur dengan ukuran 2 x 3 cm
2. Punggung mencit disinari UV-B dengan jarak 1mWatt/cm² cm dengan *minimal erythema dose* (1 MED 360mJ/cm²) selama 15 menit 1x sehari selama 5 hari.¹⁹

4.5.7. Prosedur Pemeriksaan MMP-1

Prosedur yang dilakukan pada pemeriksaan MMP-1 yaitu :⁷¹

1. Pembuatan Standar: Persiapan standar yang mengandung kadar yang diketahui dari MMP-1 untuk membuat kurva standar
2. *Blocking* (Blokir): Tahap untuk mencegah ikatan nonspesifik dengan menuntun sisa-sisa area kosong pada mikrotiter plate.
3. Pemberian Sampel dan Kontrol: Penambahan sampel (serum, plasma, supernatan sel dan jaringan) yang akan diuji, serta kontrol positif dan negatif.

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

4.5.8. Prosedur Pemeriksaan IL-6

Prosedur yang dilakukan pada pemeriksaan IL-6 yaitu :⁷¹

1. Pembuatan Standar: Persiapan standar yang mengandung kadar yang diketahui dari IL-6 untuk membuat kurva standar
2. *Blocking* (Blokir): Tahap untuk mencegah ikatan nonspesifik dengan menuntun sisa-sisa area kosong pada mikrotiter plate.
3. Pemberian Sampel dan Kontrol: Penambahan sampel (serum, plasma, supernatan sel dan jaringan) yang akan diuji, serta kontrol

positif dan negatif.

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

4.5.9. Prosedur Perlakuan dan Cara Pemeriksaan Kadar MMP-1 dan IL-6

Prosedur perlakuan dan cara pemeriksaan kadar MMP-1 adalah sebagai berikut:^{71,72}

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

2. Kemudian cukur punggung mencit seluas 2x3 cm
3. Penyinaran dilakukan pada area punggung mencit dengan sinar UV-B dengan dosis minimal 1 MED dengan jarak 1mWatt/cm² selama 15 menit.
4. Perlakuan diberikan pada kelompok mencit (setiap kelompok 6 mencit), 1 kelompok mencit sehat tanpa perlakuan, 1 kelompok mencit dipapar UV-B dengan pemberian *base gel*, kelompok perlakuan 1: diolesi gel ekstrak buah ciplukan 10%, dan perlakuan 2: di olesi gel ekstrak buah ciplukan 20%
5. Setelah hari ke-5, istirahatkan mencit
6. Periksa kadar MMP-1 dan kadar IL-6
7. Siapkan reagen dan larutan untuk ELISA
8. Lakukan pengenceran *standard solution* 120 µL ke dalam *standard diluent* 120 µL .
9. Lakukan pengenceran *wash buffer concentrate* 15 mL ke dalam *distilled water* 320 mL
10. Tambahkan 50 µL *standard* ke masing-masing *plate*
11. Tambahkan 40 µL sampel ke *plate*
12. Tutup *well* menggunakan *sealer*
13. Inkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C
14. Buka *sealer*, cuci *well* sebanyak 3 kali dengan *wash buffer*
15. Tambahkan 50 µL *substrate solution A* dan 50 µL *substrate solution B* ke masing-masing *well*

16. Inkubasi selama 10 menit pada suhu 37°C
17. Tambahkan 50 μL *stop solution* ke masing-masing *well*
18. Baca hasil absorbansi menggunakan *ELISA Reader* pada panjang gelombang 450 nm dalam 10 menit setelah penambahan *stop solution*.

4.6. Tempat dan Waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium *Integrated Biomedical Laboratories (IBL)* FK UNISSULA Semarang. Pemeliharaan hewan coba dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium *Integrated Biomedical Laboratories (IBL)* FK UNISSULA Semarang. Pembuatan gel ekstrak buah ciplukan dilakukan di Laboratorium *Integrated Biomedical Laboratories (IBL)* FK UNISSULA Semarang Semarang.

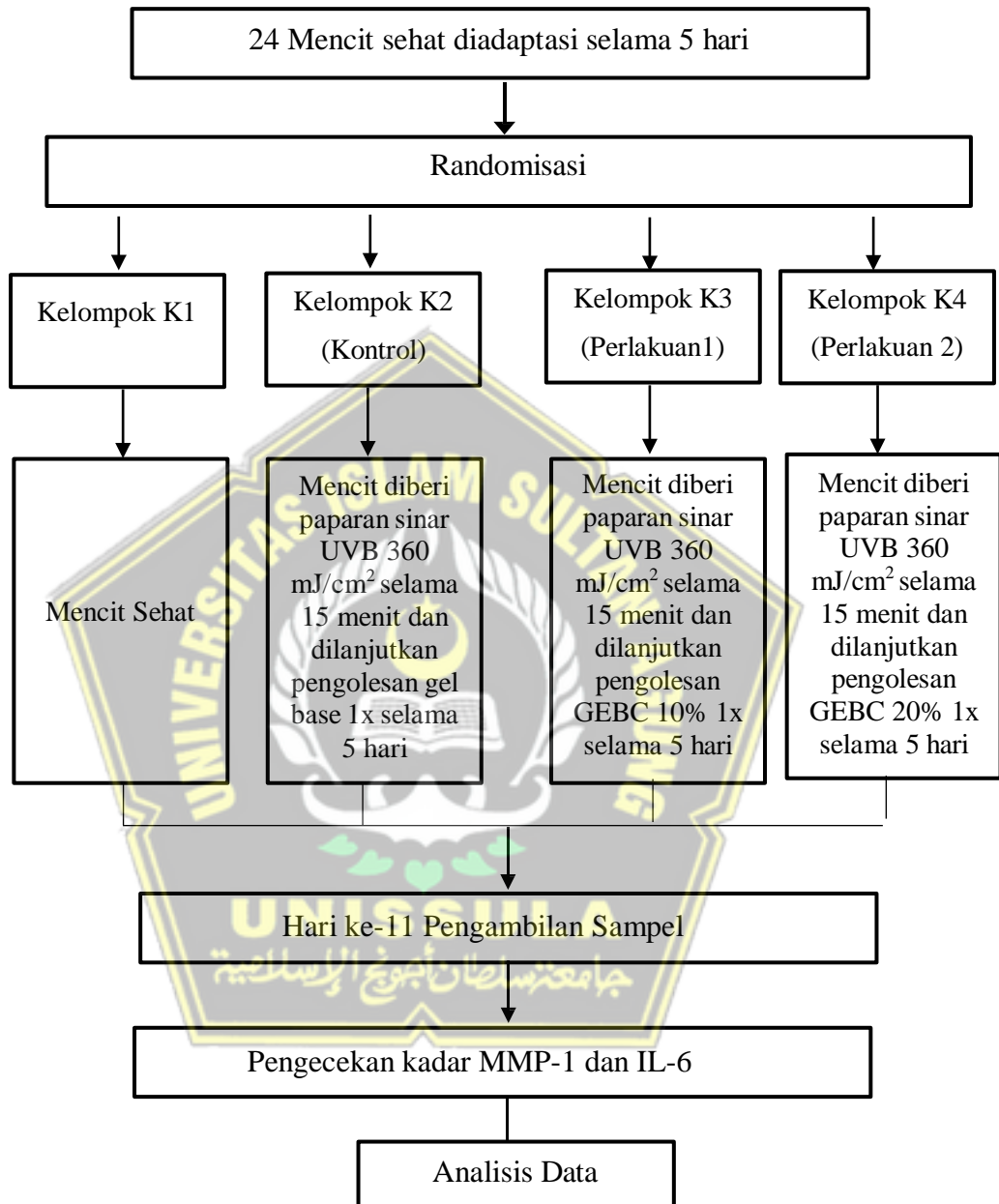
4.7. Analisa Data

Analisis data pada penelitian ini diawali dengan uji normalitas dan uji homogenitas untuk menentukan metode statistik yang digunakan. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa pendekatan analisis statistik disesuaikan dengan karakteristik distribusi data serta kesamaan varians antar kelompok. Data yang berdistribusi normal dan homogen dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA dengan tingkat signifikansi 5% ($\alpha = 0,05$). Hasil uji One Way ANOVA dengan nilai signifikansi kurang dari 0,05 yaitu pada variabel kadar IL-6 dilanjutkan dengan uji *post hoc Least Significant Difference* untuk mengetahui pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna. Hasil

uji One Way ANOVA pada variable kadar MMP-1 yang tidak menunjukkan perbedaan bermakna tidak dilanjutkan dengan analisis post hoc karena tidak memenuhi dasar statistik. Seluruh proses pengolahan dan analisis data dilakukan menggunakan aplikasi SPSS versi 27.0. Keputusan penerimaan atau penolakan hipotesis ditetapkan berdasarkan nilai p yang diperoleh.



4.8. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian Gel Ekstrak Buah Ciplukan (GEBC) terhadap kadar *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP- 1) Dan *Interleukin-6* (IL-6) pada mencit yang dipapar UVB secara akut. Penelitian eksperimental In Vivo dilakukan di bulan Januari tahun 2025 di Laboratorium IBL (Integrated Biomedical Laboratories) Universitas Sultan Agung Semarang. Tujuan umum penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak buah ciplukan (GEBC) terhadap kadar MMP-1 dan IL-6 pada mencit yang terpapar sinar UVB. Penelitian ini menggunakan mencit Balb/c betina sebagai subjek penelitian. Jumlah mencit yang digunakan adalah 24 ekor mencit sesuai rumus *Federer*. Mencit pada penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, yaitu mencit sehat (*K1*), mencit model dengan *gel base* (*K2*), mencit model dengan GEBC 10% (*K3*), dan mencit model dengan GEBC 20% (*K4*). GEBC dibuat dari buah ciplukan yang sudah dijadikan bubuk kering kemudian diekstraksi melalui proses maserasi menggunakan etanol 70% selama 72 jam.

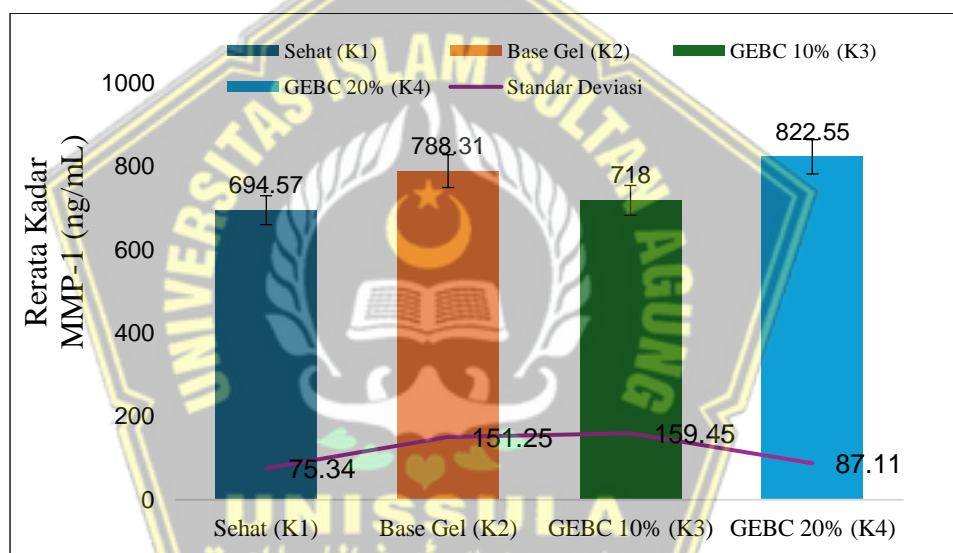
5.1. Hasil Penelitian

5.1.1. Interpretasi Hasil Kadar MMP-1

Penelitian Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Buah Ciplukan (GEBC) terhadap Kadar *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) pada Mencit yang Terpapar UVB akut telah dilakukan selama 11 hari dengan jumlah hewan coba sebanyak 24 ekor. Hasil penelitian tersebut tertera pada table 5.1.

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

Variabel	Kelompok				Sig.(p)
	K1 N=6	K2 N=6	K3 N=6	K4 N=6	
Kadar MMP-1 (ng/mL)					
Mean	694,57	788,31	718,00	822,55	
Std.deviasi	75,34	151,25	159,45	87,11	
Shapiro Wilk	0,707*	0,642*	0,775*	0,077*	
Levene Test					0,199**
One Way Anova					0,275
Keterangan: *Normal $p > 0,05$ **Homogen $p > 0,05$ ***Signifikan $p < 0,05$					



Gambar 5.1. Grafik Rerata Kadar MMP-1

Rerata kadar MMP-1 tertinggi pada Tabel 5.1 terdapat pada kelompok K4 yaitu mencit yang dipapar UVB dan dioleskan gel ekstrak ciplukan 20% secara topikal dengan nilai rerata sebesar 822,55 ng/mL. Rerata kadar MMP-1 pada kelompok K2 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan pemberian *base gel* secara topikal sebesar 788,31 pg/mL. Rerata kadar MMP-1 pada kelompok K3 yaitu mencit yang dipapar UV-B dengan perlakuan sesuai kelompok K3 sebesar

718,00 pg/mL. Rerata kadar MMP-1 terendah terdapat pada kelompok K1 yaitu mencit sehat dengan nilai sebesar 694,57 ng/mL.

Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa data kadar MMP-1 pada seluruh kelompok berdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$. Hasil uji homogenitas menggunakan Levene Test menunjukkan bahwa varians data antar kelompok bersifat homogen dengan nilai p sebesar 0,199. Analisis dilanjutkan menggunakan uji One Way ANOVA. Hasil uji One Way ANOVA menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MMP-1 yang bermakna seluruh kelompok dengan nilai p sebesar 0,275. Perbedaan kadar MMP-1 antar dua kelompok tidak dianalisis lebih lanjut menggunakan uji post hoc LSD karena hasil uji One Way ANOVA tidak signifikan dan menunjukkan nilai $p > 0,05$.

5.1.2. Interpretasi IL-6

Penelitian Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Buah Ciplukan (GEBC) terhadap Kadar IL-6 pada Mencit yang Terpapar UVB akut telah dilakukan selama 11 hari dengan jumlah hewan coba sebanyak 24 ekor. Hasil penelitian tersebut tertera pada tabel 5.2.

Tabel 5.2. Hasil Analisis Rerata, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, pada Kadar IL-6

Variabel	Kelompok				Sig.(p)
	K1 N=6	K2 N=6	K3 N=6	K4 N=6	
Kadar IL-6 (pg/mL)					
Mean	136,38	141,61	122,38	155,66	
Std.deviasi	21,69	22,04	10,20	9,91	
<i>Shapiro Wilk</i>	0,366*	0,328*	0,710*	0,264*	
<i>Levene Test</i>					0,322**
<i>One Way Anova</i>					0,024***

Keterangan: *Normal $p > 0,05$ **Homogen $p > 0,05$ ***Signifikan $p < 0,05$

Rerata kadar IL-6 tertinggi pada Tabel 5.2 terdapat pada kelompok K4 yaitu mencit yang dipapar sinar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 20% secara topikal dengan nilai rerata sebesar 155,66 pg/mL. Rerata kadar IL-6 berikutnya terdapat pada kelompok K2 yaitu mencit yang dipapar sinar UV-B dengan pemberian base gel secara topikal dengan nilai rerata sebesar 141,61 ng/mL. Kelompok K1 yaitu mencit sehat menunjukkan rerata kadar IL-6 sebesar 136,38 ng/mL, sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok K3 yaitu mencit yang dipapar sinar UV-B dengan perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 10% secara topikal dengan nilai rerata sebesar 122,38 pg/mL.

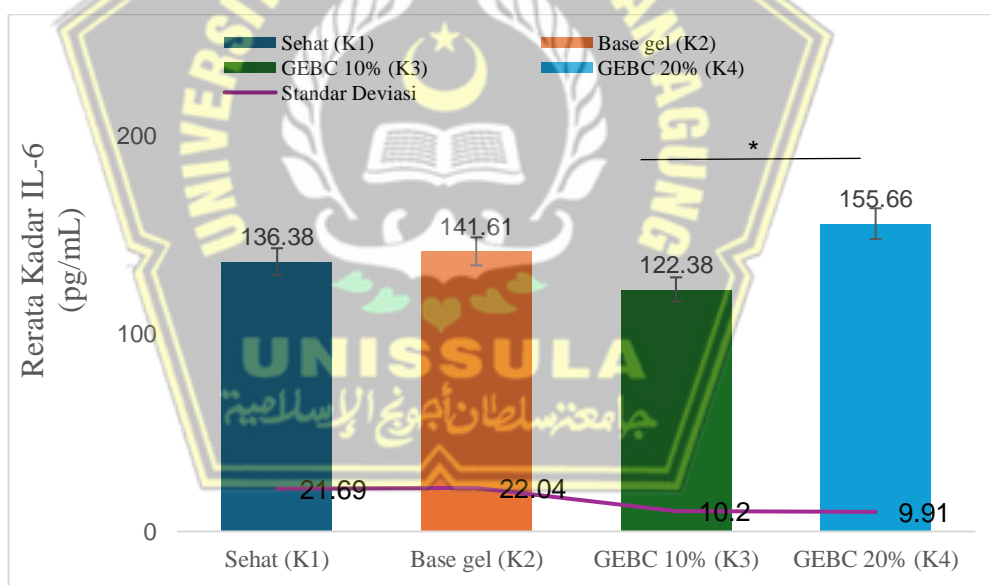
Hasil uji normalitas *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki distribusi data normal dengan nilai $p > 0,05$, sedangkan hasil uji homogenitas *Levene* menunjukkan bahwa data seluruh kelompok bersifat homogen dengan nilai $p = 0,322$. Hasil uji

One Way ANOVA menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar IL-6 yang bermakna seluruh kelompok perlakuan dengan nilai $p=0,024$ ($p<0,05$). Perbedaan rerata kadar IL-6 antar dua kelompok selanjutnya dianalisis menggunakan uji post hoc LSD yang disajikan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.3. Perbedaan Kadar IL-6 antar 2 Kelompok

Kelompok	<i>p-Value</i>
K1 vs K2	0,601
K1 vs K3	0,169
K1 vs K4	0,064
K2 vs K3	0,064
K2 vs K4	0,168
K3 vs K4	0,003*

*Uji Pos Hoc LSD dengan nilai signifikan $p<0,05$



* $p<0,05$

Gambar 5.2. Gambar Grafik Rerata IL-6

Hasil uji post hoc LSD menunjukkan bahwa kadar variabel penelitian pada Kelompok K2 tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok K3 ($p=0,064$). Kelompok K2 tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok K4 ($p=0,168$).

Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak buah ciplukan pada konsentrasi 10% maupun 20% belum memberikan perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kadar variabel penelitian apabila dibandingkan dengan kelompok model yang hanya mendapatkan base gel (K2).

5.2. Pembahasan

Senyawa aktif buah ciplukan seperti flavonoid dan withanolide memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berperan dalam menekan aktivasi jalur NF- κ B dan MAPK yang terlibat dalam induksi Matrix Metalloproteinase-1 akibat paparan sinar ultraviolet B.¹⁴ Namun pada penelitian ini efek tersebut belum tampak secara statistik yang kemungkinan disebabkan beberapa faktor. Dosis yang belum optimal dapat menyebabkan senyawa bioaktif seperti flavonoid dan polifenol belum cukup efektif menekan stres oksidatif akibat paparan UVB, sementara pada dosis lebih tinggi efektivitasnya bisa tidak meningkat secara linier akibat keterbatasan penetrasi atau potensi efek pro-oksidan. Tingkat kematangan buah dapat memengaruhi kandungan senyawa bioaktif karena perubahan metabolit selama proses pematangan. Waktu pengukuran MMP-1 juga berperan karena ekspresinya bersifat dinamis setelah paparan UVB, sehingga waktu sampling yang kurang tepat dapat memengaruhi hasil yang diperoleh. Teori photoaging menyatakan bahwa puncak aktivitas MMP-1 biasanya terjadi pada fase lanjutan setelah inflamasi awal, ketika aktivasi faktor transkripsi Activator Protein-1 (AP-1) berlangsung lebih persisten dan berulang akibat paparan

UVB yang berkelanjutan. Pada fase ini degradasi kolagen tipe I dan III menjadi lebih nyata, fragmentasi matriks meningkat, dan kadar MMP-1 menunjukkan peningkatan yang lebih konsisten dan bermakna.⁷ Oleh karena itu pengukuran MMP-1 yang dilakukan pada fase inflamasi awal atau fase akut, seperti pada penelitian ini, secara teoritis belum mencerminkan puncak aktivitas degradasi matriks.

Secara deskriptif berdasarkan nilai rerata kadar MMP-1, kelompok kontrol normal (K1) memiliki rerata sebesar 694,57 ng/mL, sedangkan kelompok kontrol basis gel (K2) menunjukkan rerata yang lebih tinggi yaitu 788,31 ng/mL. Pada kelompok perlakuan gel ekstrak buah ciplukan konsentrasi 10% (K3) rerata kadar MMP-1 menurun menjadi 718,00 ng/mL, sementara pada konsentrasi 20% (K4) justru meningkat menjadi 822,55 ng/mL. Secara teori kandungan flavonoid, asam fenolat, dan withanolide dalam buah ciplukan berperan sebagai antioksidan yang dapat menekan pembentukan MMP-1 melalui penghambatan jalur NF- κ B dan MAPK akibat paparan UVB. Namun pada penelitian ini penurunan rerata MMP-1 hanya tampak secara deskriptif pada konsentrasi 10% dan tidak berlanjut pada konsentrasi 20%. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa efek protektif ciplukan terhadap degradasi matriks belum konsisten secara dosis dan belum cukup kuat untuk menghasilkan perbedaan yang bermakna secara statistik, sehingga hasil penelitian ini hanya sebagian sesuai dengan teori yang ada.

Hasil analisis statistik kadar Interleukin-6 menunjukkan bahwa uji One

Way ANOVA menemukan perbedaan yang bermakna seluruh kelompok perlakuan dengan nilai $p=0,024$. Berdasarkan hasil tersebut analisis dilanjutkan dengan uji post hoc Least Significant Difference. Hasil uji post hoc menunjukkan bahwa perbandingan antara kelompok K2 dan K3 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,064$. Perbandingan antara kelompok K2 dan K4 juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,168$. Perbedaan yang bermakna secara statistik hanya ditemukan pada perbandingan antara kelompok K3 dan K4 dengan nilai $p=0,003$ yang menunjukkan adanya perbedaan kadar IL-6 antara kedua kelompok tersebut. Hasil analisis statistik tersebut sejalan dengan teori respon inflamasi akut akibat paparan UVB. IL-6 merupakan sitokin fase awal inflamasi yang meningkat cepat setelah paparan UVB dan relatif sensitif terhadap intervensi antiinflamasi topikal. Tidak ditemukannya perbedaan bermakna antara kelompok K2 dan K3 serta antara K2 dan K4 menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak buah ciplukan belum sepenuhnya mampu menekan peningkatan kadar IL-6 yang dipicu oleh paparan UVB akut. Kondisi ini sesuai dengan teori bahwa pada fase inflamasi awal, produksi IL-6 berlangsung cepat dan masif sehingga intervensi topikal dengan durasi terbatas sulit menghasilkan perbedaan yang nyata dibandingkan kelompok kontrol UVB.

Rerata kadar IL-6 antar kelompok perlakuan bervariasi. Kelompok K1 memiliki rerata kadar IL-6 sebesar 136,38 pg/mL. Kelompok K2 yang

mendapatkan base gel menunjukkan rerata kadar IL-6 sebesar 141,61 pg/mL, yang secara deskriptif lebih tinggi dibandingkan kelompok normal dan mencerminkan respons inflamasi akibat paparan UVB tanpa intervensi zat aktif. Kelompok K3 yang mendapatkan gel ekstrak buah ciplukan konsentrasi 10% menunjukkan rerata kadar IL-6 terendah yaitu 122,38 pg/mL, sedangkan kelompok K4 yang mendapatkan konsentrasi 20% justru memiliki rerata kadar IL-6 tertinggi sebesar 155,66 pg/mL. Rerata tersebut sejalan dengan teori bahwa senyawa bioaktif dalam buah ciplukan seperti flavonoid, asam fenolat, physalin, dan withanolide memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penekanan jalur NF- κ B dan MAPK sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi termasuk IL-6.¹⁴

Berdasarkan hasil analisis statistik pemberian gel ekstrak buah ciplukan menunjukkan adanya pengaruh terhadap kadar IL-6 namun pengaruh tersebut belum sesuai dengan efek yang diharapkan apabila dibandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Secara deskriptif penelitian ini menunjukkan penurunan kadar IL-6 pada pemberian gel ekstrak buah ciplukan konsentrasi 10%, sedangkan kadar IL-6 tertinggi ditemukan pada konsentrasi 20%. Kondisi tersebut dikarenakan pada konsentrasi 10% keseimbangan antara jumlah zat aktif dan kemampuan penetrasi kulit berada pada kondisi optimal sehingga efek antiinflamasi dapat tercapai secara efektif dan tercermin pada penurunan rerata kadar IL-6. Sebaliknya pada konsentrasi 20% peningkatan kadar IL-6 dapat dijelaskan oleh konsep dosis optimal sediaan topikal di mana konsentrasi ekstrak yang terlalu tinggi berpotensi

menurunkan efektivitas biologis akibat keterbatasan penetrasi, perubahan stabilitas formulasi, atau munculnya efek iritasi ringan pada kulit yang justru dapat memicu respons inflamasi.⁷⁴ Beberapa senyawa antioksidan pada dosis rendah hingga sedang berperan menurunkan stres oksidatif dengan menetralkan reactive oxygen species, namun pada konsentrasi yang terlalu tinggi antioksidan dapat berperilaku sebagai prooksidan. Kondisi ini terjadi akibat auto-oksidasi senyawa fenolik atau interaksinya dengan ion logam transisi di jaringan kulit sehingga justru meningkatkan pembentukan radikal bebas. Peningkatan stres oksidatif tersebut dapat mengaktifkan kembali jalur inflamasi seperti NF- κ B dan MAPK sehingga produksi sitokin proinflamasi termasuk IL-6 meningkat. Konsentrasi ekstrak pada sediaan topikal yang tinggi juga berpotensi menurunkan stabilitas formulasi, menghambat penetrasi zat aktif, serta memicu iritasi ringan yang dapat memperkuat respons inflamasi.⁷⁵

Keterbatasan penelitian ini terletak pada tidak dilakukannya analisis kandungan senyawa aktif dalam Gel Ekstrak Buah Ciplukan sehingga profil fitokimia yang berperan dalam penurunan kadar IL-6 dan MMP-1 masih berdasarkan asumsi sesuai literatur. Variasi dosis gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) yang digunakan masih terbatas sehingga belum dapat menentukan dosis optimal dalam menurunkan kadar Interleukin-6 dan MMP-1 secara lebih komprehensif. Lama paparan UVB juga belum sepenuhnya disesuaikan dengan standar minimal erythema dose (MED) dan waktu pengukuran parameter belum divariasikan sesuai dinamika respons biologis,

sehingga kemungkinan perubahan kadar IL-6 dan MMP-1 belum terdeteksi secara optimal.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh Gel Ekstrak Buah Ciplukan terhadap kadar IL-6 dan MMP-1 pada mencit betina BALB/c yang dipapar sinar ultraviolet B akut maka dapat disimpulkan sebagai berikut.

1. Pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) tidak berpengaruh terhadap kadar MMP-1 tetapi berpengaruh terhadap kadar IL-6 jaringan kulit mencit yang dipapar sinar ultraviolet B.
2. Pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) konsentrasi 10% dan 20% tidak berpengaruh terhadap kadar MMP-1 jaringan kulit mencit yang dipapar sinar ultraviolet B.
3. Pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*) konsentrasi 10% dan 20% tidak berpengaruh terhadap kadar IL-6 jaringan kulit mencit yang dipapar sinar ultraviolet B.
4. Tidak terdapat perbedaan kadar IL-6 jaringan kulit mencit antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pemberian gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata*)

6.2. Saran

Penelitian selanjutnya perlu mengukur kandungan senyawa aktif berupa flavonoid fenolik dan vitamin dalam gel ekstrak buah ciplukan serta menganalisis perannya dalam menekan stres oksidatif dan menghambat

aktivasi jalur AP-1 yang berkontribusi terhadap penurunan ekspresi MMP-1. Penelitian berikutnya juga disarankan menggunakan variasi dosis (5%-20%) gel ekstrak buah ciplukan yang lebih luas untuk menentukan dosis optimal dalam menurunkan kadar IL-6 dan kadar MMP-1 dapat dilakukan secara lebih optimal. Lama paparan UVB perlu disesuaikan dengan standar minimal erythema dose (MED) agar efek biologis yang dihasilkan lebih representatif. Waktu pengukuran parameter juga sebaiknya divariasikan atau disesuaikan dengan puncak respons parameter, sehingga perubahan yang terjadi dapat terdeteksi secara lebih akurat.



DAFTAR PUSTAKA

1. Kang S. Fitzpatrick's Dermatology 9th Edition 2. Vol. 11, . 2019. 1–14 p. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
2. Wei M, He X, Liu N, Deng H. Role of reactive oxygen species in ultraviolet-induced photodamage of the skin. *Cell Div [Internet]*. 2024;19(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13008-024-00107-z>
3. Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8).
4. Yang CY, Guo Y, Wu WJ, Man MQ, Tu Y, He L. UVB-Induced Secretion of IL-1 β Promotes Melanogenesis by Upregulating TYR/TRP-1 Expression In Vitro. *Biomed Res Int*. 2022;2022.
5. Vargas-Arana G, Torres-Benítez A, Ortega-Valencia JE, Merino-Zegarra C, Carranza-Rosales P, Simirgiotis MJ. Untargeted Chemical Profile, Antioxidant, and Enzyme Inhibition Activity of *Physalis angulata* L. from the Peruvian Amazon: A Contribution to the Validation of Its Pharmacological Potential. *Antioxidants*. 2025;14(3).
6. Novitasari A, Rohmawaty E, Rosdianto AM. *Physalis angulata* Linn. as a medicinal plant (Review). *Biomed Reports*. 2024;20(3).
7. Quan T, Xia W, He T, Calderone K, Bou-Gharios G, Voorhees JJ, et al. Matrix Metalloproteinase-1 Expression in Fibroblasts Accelerates Dermal Aging and Promotes Papilloma Development in Mouse Skin. *J Invest Dermatol [Internet]*. 2023;143(9):1700-1707.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.02.028>
8. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2015;21:16–29.
9. Parker ER. The influence of climate change on skin cancer incidence – A review of the evidence. *Int J Women's Dermatology [Internet]*. 2021;7(1):17–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.003>
10. Manchanda Y, Das S, Sarda A, Biswas P. Controversies in the Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions Systemic Corticosteroids in the Management of SJS / TEN: Is it Still. *Indian J Dermatol [Internet]*. 2018;63(2):125–30. Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045467996&doi=10.4103%2Fijd.IJD_585_17&partnerID=40&md5=24a

c1ecf391acb36c5e83a65633c1c90

11. Istirohah T, Sari DM, Jannah MA, Sari LA, Diantoro M. Synthesis and Bioactivity of TiO₂/PPy Micelle with *Pachyrhizus erosus* Extract as UV Absorbent Material. *J Phys Conf Ser.* 2018;1093(1).
12. Wiraswati HL, Ekawardhani S, Rohmawaty E, Laelalugina A, Zuhrotun A, Hendriani R, et al. Antioxidant, Antiinflammation, and Antifibrotic Activity of Ciplukan (*Physalis angulata* L). Extract. *J Inflamm Res.* 2024;17(September):6297–306.
13. Ekasari DP, Basuki S, Kurniasih W, Brahmanti H, Rofiq A. Effect of *Physalis angulata* leaf extract cream on Interleukin-4, Interleukin-6, and Immunoglobulin-E in mice with induced atopic dermatitis. *Universa Med.* 2023;42(2):150–9.
14. Arruda JCC, Rocha NC, Santos EG, Ferreira LGB, Bello ML, Penido C, et al. Physalin pool from *Physalis angulata* L. leaves and physalin D inhibit P2X7 receptor function in vitro and acute lung injury in vivo. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;142(February):112006. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112006>
15. Abdul-Nasir-Deen AY, Boakye YD, Osafo N, Agyare C, Boamah D, Boamah VE, et al. Anti-inflammatory and wound healing properties of methanol leaf extract of *Physalis angulata* L. *South African J Bot.* 2020;133(September):124–31.
16. de Oliveira AM, Malunga LN, Perussello CA, Beta T, Ribani RH. Phenolic acids from fruits of *Physalis angulata* L. in two stages of maturation. *South African J Bot* [Internet]. 2020;131(2020):448–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.02.029>
17. Pillai JR, Wali AF, Menezes GA, Rehman MU, Wani TA, Arafah A, et al. Chemical Composition Analysis, Cytotoxic, Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Physalis angulata* L.: A Comparative Study of Leaves and Fruit. *Molecules.* 2022;27(5).
18. Widiatmoko A, Fitri LE, Endharti AT, Murlistyarini S. Inhibition Effect of *Physalis angulata* Leaf Extract on Viability, Collagen Type I, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP-1) but Not Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) of Keloid Fibroblast Culture. 2023;(August):2365–73.
19. Hsu W li, Lu J he, Noda M, Wu C ying, Liu J dai, Sakakibara M, et al. Derinat Protects Skin against Ultraviolet-B (UVB) -Induced Cellular Damage. 2015;20297–311.
20. Varghese A, Waheed SO, Gorantla K, DiCastrì I, LaRouche C, Kaski B, et

- al. Catalytic Mechanism of Collagen Hydrolysis by Zinc(II)-Dependent Matrix Metalloproteinase-1. *J Phys Chem B*. 2023;127(45):9697–709.
21. Gsell KY, Veres SP, Kreplak L. Single collagen fibrils isolated from high stress and low stress tendons show differing susceptibility to enzymatic degradation by the interstitial collagenase matrix metalloproteinase-1 (MMP-1). *Matrix Biol Plus* [Internet]. 2023;18:100129. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2023.100129>
 22. Manka SW, Carafoli F, Visse R, Bihan D, Raynal N, Farndale RW, et al. Structural insights into triple-helical collagen cleavage by matrix metalloproteinase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(31):12461–6.
 23. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31:177–83.
 24. Pan Y, Fan Y, Lu Y, Peng S, Lin H, Deng Q. Molecular characterization of matrix metalloproteinase gene family across primates. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(8):3425–45.
 25. Almutairi S, Kalloush HM, Manoon NA, Bardaweel SK. Matrix Metalloproteinases Inhibitors in Cancer Treatment: An Updated Review (2013–2023). *Molecules*. 2023;28(14).
 26. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
 27. Budden T, Gaudy-Marqueste C, Porter A, Kay E, Gurung S, Earnshaw CH, et al. Ultraviolet light-induced collagen degradation inhibits melanoma invasion. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22953-z>
 28. Inanc S, Keles D, Oktay G. An improved collagen zymography approach for evaluating the collagenases MMP-1, MMP-8, and MMP-13. *Biotechniques*. 2017;63(4):174–80.
 29. Chu LJ, Chang YT, Chien CY, Chung HC, Wu SF, Chen CJ, et al. Clinical validation of a saliva-based matrix metalloproteinase-1 rapid strip test for detection of oral cavity cancer. *Biomed J* [Internet]. 2024;47(1):100594. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.04.002>
 30. Lee MH, Lin CC, Sharma PS, Thomas JL, Lin CY, Iskierko Z, et al. Peptide Selection of MMP-1 for Electrochemical Sensing with Epitope-Imprinted Poly(TPARA-co-EDOT)s. *Biosensors*. 2022;12(11):1–10.

31. Gabasa M, Radisky ES, Ikemori R, Bertolini G, Arshakyan M, Hockla A, et al. MMP1 drives tumor progression in large cell carcinoma of the lung through fibroblast senescence. *Cancer Lett.* 2021;507:1–12.
32. Yeo H, Lee JY, Kim JH, Ahn SS, Jeong JY, Choi JH, et al. Transcription factor EGR-1 transactivates the MMP1 gene promoter in response to TNF α in HaCaT keratinocytes. *BMB Rep.* 2020;53(6):323–8.
33. Eiro N, Cid S, Aguado N, Fraile M, Pablo N De, Fernández B, et al. Mmp1 and mmp11 expression in peripheral blood mononuclear cells upon their interaction with breast cancer cells and fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1–16.
34. Madzharova E, Kastl P, Sabino F, auf dem Keller U. Post-translational modification-dependent activity of matrix metalloproteinases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):1–18.
35. Shen J, Wang Z, Zhao W, Fu Y, Li B, Cheng J, et al. TGF- β 1 induces type I collagen deposition in granulosa cells via the AKT/GSK-3 β signaling pathway-mediated MMP1 down-regulation. *Reprod Biol [Internet].* 2022;22(4):100705. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2022.100705>
36. Lundin JI, Peters U, Hu Y, Ammous F, Benjamin EJ, Bis JC, et al. Epigenetic mechanisms underlying variation of IL-6, a well-established inflammation biomarker and risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2025;407:1–22.
37. Han MS, White A, Perry RJ, Camporez JP, Hidalgo J, Shulman GI, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(6):2751–60.
38. Schumertl T, Lokau J, Garbers C. IL-6 Signaling in Immunopathology: From Basic Biology to Selective Therapeutic Intervention. *ImmunoTargets Ther.* 2025;14(June):681–95.
39. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines.* 2020;8(5):1–18.
40. Velusamy P, Buckley DJ, Greaney JL, Case AJ, Fadel PJ, Trott DW. IL-6 induces mitochondrial ROS production and blunts NO bioavailability in human aortic endothelial cells. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2025;328(4):R509–14.
41. Ahluwalia TS, Prins BP, Abdollahi M, Armstrong NJ, Aslibekyan S, Bain

- L, et al. Genome-wide association study of circulating interleukin 6 levels identifies novel loci. *Hum Mol Genet.* 2021;30(5):393–409.
42. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol.* 2023;14(September):1–10.
 43. Lei R, Arain H, Obaid M, Sabhnani N, Mohan C. Ultra-Sensitive and Semi-Quantitative Vertical Flow Assay for the Rapid Detection of Interleukin-6 in Inflammatory Diseases. *Biosensors.* 2022;12(9).
 44. Oldak L, Zelazowska-Rutkowska B, Lesniewska A, Mrozek P, Skoczylas M, Lukaszewski Z, et al. Two Biosensors for the Determination of VEGF-R2 in Plasma by Array SPRi. *Molecules.* 2023;28(1).
 45. Dierks S, Wiederhold M, Schanz J, Fischer A, Schnelle M. Evaluation of a novel, stand-alone system to measure interleukin-6. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2023;61(7):E128–30. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1320>
 46. de Souza AX, Riederer M, Leide J. Multifunctional Contribution of the Inflated Fruiting Calyx: Implication for Cuticular Barrier Profiles of the Solanaceous Genera *Physalis*, *Alkekengi*, and *Nicandra*. *Front Plant Sci.* 2022;13(July):1–16.
 47. Li HQ, Gui P, Xiong SZ, Averett JE. The generic position of two species of tribe Physaleae (Solanaceae) inferred from three DNA sequences: A case study on *Physaliastrum* and *Archiphysalis*. *Biochem Syst Ecol* [Internet]. 2013;50:82–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bse.2013.03.038>
 48. Jiang Y, Jin Y, Shan Y, Zhong Q, Wang H, Shen C, et al. Advances in *Physalis* molecular research: applications in authentication, genetic diversity, phylogenetics, functional genes, and omics. *Front Plant Sci.* 2024;15(June):1–11.
 49. farnood R. Generative and vegetative propagation in medicinal and aromatic plants. *med aromat plant.* 2024;
 50. Silva HK da, Passos AR, Schnadelbach AS, Moreira RFC, Conceição AL da S, Lima AP. Selection of Morphoagronomic Descriptors in *Physalis angulata* L. Using Multivariate Techniques. *J Agric Sci.* 2018;11(1):289.
 51. Figueiredo MCC, Passos AR, Hughes FM, Santos KS dos, Silva AL da, Soares TL. Reproductive biology of *Physalis angulata* L. (Solanaceae). *Sci Hortic (Amsterdam)* [Internet]. 2020;267(November 2019):109307. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2020.109307>

52. Heydarnajad Giglou R, Ghahremani Z, Barzegar T, Rabiei V, Torabi Giglou M, Sobhanizadeh A, et al. Role of Chitosan in the Coloring of Berries and Phytochemical Changes in *Physalis angulata* L. During Harvest Maturity. *Agric.* 2024;14(11):4–10.
53. Nguyen KNH, Nguyen NVT, Kim KH. Determination of phenolic acids and flavonoids in leaves, calyces, and fruits of *Physalis angulata* L. in Viet Nam. *Pharmacia.* 2021;68(2):501–9.
54. Iwansyah AC, Surahman DN, Hidayat DD, Luthfiyanti R, Indriati A, Ardiansyah CE. Comparative evaluation of proximate composition and vitamin C of *Physalis angulata* Linn and *Physalis peruviana* Linn in West Java, Indonesia. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2020;462(1).
55. Aliero AA, Usman H. Leaves of Ground Cherry (*Physalis angulata* L.) May Be Suitable in Alleviating Micronutrient Deficiency. *Food Sci Technol.* 2016;4(5):89–94.
56. Silva TG da, Scudeler CG da S, Simionatto E, Silva RC de L da. Antioxidant Activity, Phenolic Content and Fatty Acid Profile for Seeds *Physalis Angulate* L / Atividade Antioxidante, Teor De Fenólicos E Perfil De Ácidos Graxos De Sementes Da *Physalis Angulate* L. *Brazilian J Dev.* 2020;6(12):101241–51.
57. Butkeviciute A, Ramanauskiene K, Janulis V. Formulation of Gels and Emulgels with *Malus domestica* Borkh: Apple Extracts and Their Biopharmaceutical Evaluation In Vitro. *Antioxidants.* 2022;11(2).
58. Krongrawa W, Limmatvapirat S, Pongnimitprasert N, Meetam P, Limmatvapirat C. Formulation and evaluation of gels containing coconut kernel extract for topical application. *Asian J Pharm Sci [Internet].* 2018;13(5):415–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.01.005>
59. Okzelia SD, Azzahara SA, Kosasih K, Yanti SI. Formulation and Evaluation of Gelatin Nanoparticle Moisturizing Gel from Mesocarp Extract of Watermelon [*Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum. & Nakai] as an Antioxidant. *J Sci Islam Repub Iran.* 2023;34(3):205–15.
60. Jadhav SA, Gachande SD, Jadhav DS, Gangurde MS. Formulation And Evaluation Of Herbal Face Gel Using Cucumber Fruit Extract. *Int J Pharm Sci [Internet].* 2024;2(6):1–9. Available from: <https://www.ijpsjournal.com>
61. Yuniarsih N, Lenterani I, Farhamzah. Formulation and Physical Stability Test of Facial Gel Wash Dragon Fruit (*hylocereus polyrhizus*) Peel Extract. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2021;1071(1):012012.

62. Nazliniwaty N, Harun FR, Putra EDL, Nerdy N. Antiaging activity of gel preparation containing three varieties of passion fruit peel ethanolic extract. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020;8:170–4.
63. Tanjung YP, Julianti AI, Isnayanti I, Agustin R. Formulation and Evaluation of Peel Off Gel Facial Mask From Arabica Coffee Fruit Peel Extract (*Coffea Arabica L.*). *Int J Appl Pharm.* 2021;13(special issue 4):148–51.
64. Fillingim. Ekstraksi miokard otot jantung dari tikus neonatal HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(10):139–48.
65. Poojar B, Ommurugan B, Adiga S, Thomas H, Sori RK, Poojar B, et al. Methodology Used in the Study. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;7(10):1–5.
66. Mohania D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, et al. Ultraviolet radiations: Skin defense-damage mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:71–87.
67. Wang PW, Hung YC, Lin TY, Fang JY, Yang PM, Chen MH, et al. Comparison of the biological impact of UVA and UVB upon the skin with functional proteomics and immunohistochemistry. *Antioxidants.* 2019;8(12).
68. Al-Nauimi HAH, Ayoob AA, Qassim AH. The Role of Vitamin A on the Histology of Skin of Adult Rats After Exposure to UVB. *Med Mod.* 2024;31(2):167–74.
69. Fowler JC, Sood RK, Coltart G, Lai C, Nadarajah N, Holloway JW, et al. Mutation burden of narrowband ultraviolet B phototherapy (NB-UVB) in human skin: relevance to NB-UVB lifetime exposures and skin cancer surveillance. *Br J Dermatol.* 2025;193(4):718–28.
70. Welch D, Buonanno M, Grilj V, Shuryak I, Crickmore C, Bigelow AW, et al. Far-UVC light: A new tool to control the spread of airborne-mediated microbial diseases. *Sci Rep [Internet].* 2018;8(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-21058-w>
71. Nuryani S, Jhunnison J. *Jurnal Teknologi Laboratorium. J Teknol Lab [Internet].* 2017;5(1):5–11. Available from: <https://doaj.org/article/3916347e2a1e407c87d521ca2f3a9823?>
72. Fernandes FS, Da Silva GS, Hilel AS, Carvalho AC, Remor KVT, Schlindwein AD, et al. Study of the potential adverse effects caused by the dermal application of *Dillenia indica L.* fruit extract standardized to betulinic acid in rodents. *PLoS One.* 2019;14(5):1–18.

73. Arindani NDP, Sumarawati T, Subchan P. Effect of Soybean Extract Cream on Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) and Interleukin-6 (IL-6) Levels (In Vivo Experimental Study on UVB-Induced Balb/c Mice). *Int J Multidiscip Res Anal*. 2024;07(02):766–72.
74. Applications R. Natural Antioxidants from Plant Extracts in Skincare Cosmetics : Recent Applications , Challenges and Perspectives. 2021;1–24.
75. Sotler R, Poljšak B, Dahmane R, Jukić T, Jukić DP, Rotim C, et al. PROOXIDANT ACTIVITIES OF ANTIOXIDANTS AND THEIR IMPACT ON HEALTH. 2019;58(4):726–36.

