
Kulit Buah Naga Merah sebagai Terapi Alternatif Anti-Penuaan: Tinjauan Literatur tentang Regulasi MMP-1, TIMP, dan Ketebalan Dermis pada Kondisi Menopause

Fheby Syabrina, Wayan Sugiritama, Gusti Ayu Widianti

Universitas Udayana, Indonesia

Email : fhebysyabrina@gmail.com

Abstrak:

Menopause ditandai oleh penurunan kadar estrogen yang berperan dalam percepatan penuaan kulit melalui peningkatan aktivitas Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), penurunan Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP), serta degradasi kolagen yang mempercepat penipisan dermis. Terapi sulih hormon (Hormone Replacement Therapy/HRT) dapat membantu meredakan gejala, tetapi penggunaannya jangka panjang berisiko menimbulkan kanker, stroke, dan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, diperlukan alternatif alami yang lebih aman. Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*), yang sering terbuang sebagai limbah, mengandung antosianin, flavonoid, dan betalain yang bersifat antioksidan, antiinflamasi, serta fitoestrogenik sehingga berpotensi meniru efek estrogen, menekan stres oksidatif, menurunkan ekspresi MMP-1, dan meningkatkan kadar TIMP. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh ekstrak etanol kulit buah naga merah terhadap kadar MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis pada tikus Wistar ovariektomi sebagai model menopause. Desain penelitian menggunakan true experimental dengan post-test only control group, melibatkan 28 ekor tikus yang dibagi secara acak ke dalam kelompok kontrol dan perlakuan dengan variasi dosis ekstrak. Pemeriksaan MMP-1 dan TIMP dilakukan dengan metode ELISA, sedangkan ketebalan dermis dianalisis secara histologis. Hasil penelitian diharapkan menunjukkan penurunan kadar MMP-1, peningkatan kadar TIMP, dan perbaikan ketebalan dermis pada kelompok perlakuan. Kesimpulannya, ekstrak kulit buah naga merah memiliki potensi sebagai terapi anti-penuaan alami berbasis fitoestrogen sekaligus pemanfaatan limbah pertanian. Implikasi penelitian ini dapat menjadi landasan pengembangan produk fitofarmaka dan kosmetik berbahan aktif lokal yang lebih aman bagi wanita menopause.

Kata kunci: Menopause, MMP-1, TIMP, ketebalan dermis, fitoestrogen, kulit buah naga merah.

Abstract:

*Menopause is characterized by a decrease in estrogen levels which plays a role in accelerating skin aging through increased activity of Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), decreased Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP), as well as collagen degradation which accelerates dermal thinning. Hormone replacement therapy (HRT) can help relieve symptoms, but its long-term use can lead to cancer, stroke, and cardiovascular disease. Therefore, safer natural alternatives are needed. The skin of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*), which is often wasted, contains anthocyanins, flavonoids, and betalains that are antioxidant, anti-inflammatory, and phytoestrogenic, so they have the potential to mimic the effects of estrogen, suppress oxidative stress, decrease MMP-1 expression, and increase TIMP levels. This study aims to analyze the effect of ethanol extract of red dragon fruit peel on MMP-1, TIMP, and dermis thickness levels in Wistar ovariectomy mice as a menopausal model. The research design used a true experimental with a post-test-only control group, involving 28 mice that were randomly divided into control and treatment groups with variations in extract doses. MMP-1 and TIMP examinations were performed by the ELISA method, while the thickness of the dermis was analyzed histology. The results of the study are expected to show a decrease in MMP-1 levels, an increase in TIMP levels, and an improvement in dermis thickness in the treatment group. In conclusion, red dragon fruit peel extract has the potential as a phytoestrogen-based natural anti-aging therapy as well as the use of agricultural waste. The*

implications of this research can be the basis for the development of phytopharmaceutical products and cosmetics with local active ingredients that are safer for menopausal women.

Keywords: *Menopause, MMP-1, TIMP, dermal thickness, phytoestrogens, red dragon fruit peel.*

Corresponding: Nama author

E-mail: Email author



PENDAHULUAN

Menurut estimasi dari World Health Organization (WHO) pada tahun 2014, jumlah perempuan yang akan memasuki fase menopause secara global diperkirakan mencapai 1,2 miliar orang pada tahun 2030. Angka ini menunjukkan pertumbuhan sekitar 3% setiap tahunnya. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, diprediksi jumlah wanita menopause di Indonesia akan mencapai 60 juta pada tahun 2025. Pada tahun 2016, jumlahnya tercatat sekitar 14 juta orang atau sekitar 7,4% dari seluruh penduduk, dan diperkirakan meningkat menjadi 11,54% pada tahun 2020. Rata-rata usia perempuan mengalami menopause di Indonesia diperkirakan berada di kisaran 48 tahun.

Menopause sendiri merupakan proses fisiologis yang secara alami dialami oleh setiap wanita, yang ditandai dengan tidak terjadinya menstruasi selama 12 bulan berturut-turut tanpa adanya penyebab patologis (Goodman et al., 2011). Kondisi ini muncul akibat penurunan aktivitas ovarium yang dipengaruhi oleh perubahan kadar hormon seksual. Berakhirnya menstruasi dapat berdampak pada kesehatan fisik dan mental wanita. Gejala yang muncul selama fase ini umumnya disebabkan oleh rendahnya kadar hormon estrogen (Pollock, 2010). Setiap wanita dapat mengalami gejala menopause dengan bentuk dan intensitas yang berbeda-beda. Kekurangan estrogen selama masa menopause juga memengaruhi berbagai organ tubuh, termasuk kulit, yang sering kali ditandai dengan keluhan seperti kulit kering, bersisik, hingga mudah memar (Helda, 2020).

Kulit adalah organ terbesar manusia yang memiliki peran vital dalam melindungi tubuh dari faktor eksternal seperti mikroorganisme, radiasi UV, dan bahan kimia (Rodríguez-Landa, 2022). Sejalan dengan proses penuaan, kulit akan mengalami penuaan intrinsik yang ditandai oleh berkurangnya elastisitas, hidrasi, dan ketebalan kulit, disertai dengan kerusakan jaringan kolagen akibat meningkatnya aktivitas enzim Matrix (Rahmanita et al., 2023).

Metalloproteinase-1 (MMP-1) yang berperan dalam pemecahan kolagen. (Murlistyarini, 2019). Pada wanita menopause, penurunan kadar estrogen menjadi salah satu penyebab utama percepatan penuaan kulit. Hal ini karena estrogen berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara degradasi dan sintesis kolagen, serta mengatur aktivitas Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP), yang berfungsi menghambat aktivitas MMP (Helda, 2020). Akibatnya, stres oksidatif meningkat, kolagen semakin rusak, dan kulit menjadi lebih tipis.

Terdapat beberapa cara penanggulangan dalam menghadapi menopause, salah satunya adalah terapi sulih hormon. Terapi hormon masih menjadi pilihan utama dalam mengatasi gejala menopause yang mengganggu, sekaligus memberikan manfaat tambahan bagi kepadatan

tulang dan kesehatan metabolik. Tetapi terapi hormon juga berisiko meningkatkan penyakit kardiovaskular, stroke, tromboemboli vena, kanker payudara dan endometrium, gangguan kognitif, serta efek metabolik, Risiko ini bervariasi tergantung pada usia, metode administrasi, dan riwayat kesehatan individu (Mehta 2021; Cho 2023).

Mengingat adanya sejumlah risiko dari penggunaan terapi hormon konvensional, diperlukan solusi alternatif untuk meredakan gejala menopause (Saucedo et al., 2015; Savitri, 2022; Wong et al., 2023). Salah satu pendekatan yang kini banyak dikembangkan adalah penggunaan fitoestrogen dan senyawa antioksidan. Fitoestrogen sendiri merupakan senyawa alami yang berasal dari tumbuhan dan memiliki aktivitas biologis yang mirip dengan hormon estrogen, meskipun struktur kimianya tidak identik. Sejumlah penelitian telah menelusuri berbagai sumber pangan yang mengandung fitoestrogen dan menunjukkan potensi manfaatnya dalam menangani gangguan terkait hormon serta proses penuaan (Rusnaldi, 2022).

Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) adalah salah satu bahan alami yang menunjukkan potensi terapeutik tinggi karena kandungan senyawa bioaktifnya, terutama antosianin. Senyawa ini telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang signifikan, yang berperan dalam menurunkan stres oksidatif serta menghambat aktivitas enzim matriks metalloproteinase-1 (MMP-1) (Pazri, 2020; Wong dan Sugiritama, 2019). Antosianin juga memiliki struktur kimia yang menyerupai estrogen, dan telah terbukti mampu menunjukkan aktivitas fitoestrogenik, baik melalui uji *in vitro* maupun *in vivo*. Selain memiliki sifat fitoestrogen, senyawa ini juga dikenal sebagai antioksidan yang kuat, berperan penting dalam melindungi sel dari kerusakan akibat stres oksidatif. Sejumlah studi juga mendukung efektivitas antosianin dalam membantu mengurangi gejala yang berkaitan dengan menopause (Sugiritama, 2019). Kandungan fitoestrogen yang terdapat dalam kulit buah naga merah diperkirakan mampu meniru efek fisiologis estrogen di dalam tubuh, membantu memperbaiki jaringan kulit yang mengalami kerusakan, serta meningkatkan ketebalan kulit yang menurun akibat menopause (Bedell, 2020; Carneiro, 2023).

Penggunaan model tikus ovariectomi sebagai subjek penelitian dipilih karena tikus memiliki kesamaan fisiologis dan hormonal dengan manusia. Ovariectomi pada tikus secara khusus digunakan untuk mereplikasi kondisi menopause, termasuk penurunan estrogen dan dampaknya terhadap kulit. Pendekatan ini memberikan kesempatan bagi peneliti untuk menilai dampak spesifik dari suatu terapi, termasuk efek pemberian ekstrak kulit buah naga merah terhadap kadar MMP-1, TIMP, serta perubahan pada ketebalan kulit (Harun, 2020; Wong dan Sugiritama, 2019).

Studi terdahulu mengindikasikan bahwa ekstrak dari kulit buah naga merah berpotensi menurunkan konsentrasi malondialdehyde (MDA), yaitu biomarker stres oksidatif, pada tikus yang diinduksi menopause. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak ini efektif dalam mengurangi stres oksidatif yang menjadi pemicu kerusakan jaringan (Harun, 2020; Zahra, 2020). Selain itu, ekstrak ini juga diketahui dapat meningkatkan kadar kolagen di jaringan tertentu, seperti kulit, ginjal, dan hati, yang menunjukkan potensinya dalam memperbaiki kerusakan jaringan akibat menopause (Chandramogan, 2021; Intan, 2020). Namun, mekanisme spesifik yang melibatkan pengaruh ekstrak ini terhadap regulasi MMP-1 dan TIMP masih belum banyak dikaji.

Proses penuaan pada kulit tidak hanya berpengaruh terhadap penampilan, tetapi juga dapat menurunkan fungsi pelindung kulit, yang pada akhirnya berdampak pada kualitas hidup individu. Oleh karena itu, upaya untuk mengembangkan terapi alternatif berbasis bahan alam, seperti kulit buah naga merah, menjadi relevan. Hal ini didasarkan pada potensi bioaktif yang dimilikinya dalam memperlambat proses penuaan kulit serta mendukung regenerasi jaringan yang rusak (Setyawati, 2021; Liu, 2019). Selain itu, peningkatan ketebalan kulit sebagai salah satu indikator perbaikan struktural dan fungsional kulit juga menjadi aspek yang menarik untuk diteliti lebih lanjut.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menilai pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar MMP-1, TIMP, serta ketebalan kulit pada model hewan menopause. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah yang signifikan terkait potensi ekstrak tersebut, sekaligus menjadi pijakan awal dalam pengembangan terapi fitokimia yang ditujukan untuk menangani proses penuaan kulit, khususnya pada perempuan menopause (Papaccio, 2022; Liu, 2020).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dirumuskan untuk menjawab tiga pertanyaan utama: (1) apakah pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) secara oral dapat menurunkan kadar MMP-1 pada kulit tikus model menopause dibandingkan kelompok kontrol; (2) apakah pemberian ekstrak tersebut dapat meningkatkan kadar TIMP; serta (3) apakah ekstrak ini mampu meningkatkan ketebalan lapisan dermis. Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek pemberian ekstrak tersebut terhadap kadar MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis pada model menopause. Secara khusus, tujuan penelitian adalah untuk membuktikan bahwa ekstrak kulit buah naga merah dapat menurunkan MMP-1, meningkatkan TIMP, dan mempertebal dermis. Manfaat penelitian ini terbagi menjadi teoritis dan praktis. Secara teoritis, hasil penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah mengenai potensi ekstrak sebagai agen anti-penuaan alami melalui modulasi MMP-1 dan TIMP, serta memperkaya kajian biomolekuler penuaan kulit. Secara praktis, penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah untuk pengembangan produk anti-penuaan berbahan aktif kulit buah naga, baik secara topikal maupun sistemik, menjadi referensi bagi pengembangan fitofarmaka atau suplemen antioksidan dari limbah pertanian yang bernilai ekonomis, serta memberikan informasi yang bermanfaat bagi klinisi, peneliti, dan industri kosmetik mengenai efektivitas bahan alam lokal dalam menangani penuaan kulit pada kondisi menopause.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan **eksperimental murni (true experimental)** dengan desain **post-test only control group design** (Sugiyono, 2013). Desain ini dipilih karena mampu membandingkan efek perlakuan terhadap variabel terikat dengan kontrol yang diberi perlakuan standar.

Skema rancangan penelitian:

1. **RA** : Randomized Allocation (pembagian acak)

2. **P0** : Kelompok kontrol, diberi normal saline 1 ml/hari
3. **P1** : Kelompok perlakuan, diberi ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dosis 30 mg/200 grBB/hari
4. **P2** : Kelompok perlakuan, diberi ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 60 mg/200 grBB/hari
5. **P3** : Kelompok perlakuan, diberi ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 120 mg/200 grBB/hari
6. **O0** : Pemeriksaan kadar MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis pada P0
7. **O1** : Pemeriksaan kadar MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis pada P1
8. **O2** : Pemeriksaan kadar MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis pada P2
9. **O3** : Pemeriksaan kadar MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis pada P3

Dengan rancangan ini, perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan dapat menunjukkan pengaruh ekstrak etanol kulit buah naga merah terhadap kadar **MMP-1, TIMP, serta lapisan dermis kulit tikus.**

Tempat dan Waktu Penelitian

1. Tempat Penelitian

- a. Pembuatan ekstrak dilakukan di **Laboratorium Teknologi Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Udayana.**
- b. Proses pemeliharaan hewan coba, pemberian perlakuan, pembedahan, serta pemeriksaan kadar MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis dilakukan di **Laboratorium Biomedik Terpadu, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana.**

2. Waktu Penelitian

Penelitian direncanakan berlangsung mulai **Agustus 2025 hingga Januari 2026**, meliputi tahap persiapan, perlakuan, pengamatan, hingga analisis hasil.

Populasi dan Sampel

1 Populasi Penelitian

- **Populasi target:** Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) betina dewasa, usia 12–14 minggu, berat 180–220 gram.
- **Populasi terjangkau:** Tikus Wistar dengan kriteria tersebut yang dipelihara di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

2 Kriteria Sampel

1. Inklusi

- a. Tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar
- b. Sehat dan aktif
- c. Telah dilakukan ovariektomi bilateral
- d. Usia 12–14 minggu, berat 180–220 gram
- e. Selama observasi 1 minggu, menunjukkan perilaku makan, minum, dan mobilitas normal

2. Eksklusi

- a. Tikus dengan kondisi patologis atau gangguan kesehatan
- b. Tikus hiperaktif

3. Drop Out

- a. Tikus mati saat penelitian
- b. Preparat jaringan rusak

3 Besar Sampel

Perhitungan besar sampel menggunakan rumus **Federer (2011)**:

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

Dengan jumlah kelompok (t) = 4, maka:

$$\begin{aligned} (4 - 1)(n - 1) &\geq 15 \\ 3(n - 1) &\geq 15 \\ n &\geq 6 \end{aligned}$$

Sehingga minimal 6 ekor tikus per kelompok. Total sampel = 6 × 4 = 24 ekor. Untuk mengantisipasi drop out (±10%), maka jumlah ditambah menjadi **7 ekor/kelompok**, sehingga total sampel adalah **28 ekor tikus**.

4 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan randomisasi dari 28 ekor tikus Wistar betina yang memenuhi kriteria, kemudian dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan secara acak. Data yang diperoleh dari pengukuran kadar MMP-1 dan TIMP (metode ELISA) serta ketebalan dermis (analisis histologis) akan dianalisis secara statistik menggunakan software SPSS versi 26.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Menopause dan Perubahan Fisiologis pada Kulit

Menopause adalah fase biologis alami yang terjadi pada wanita dan ditandai dengan berhentinya fungsi ovarium serta menurunnya produksi estrogen. Rata-rata terjadi pada usia 45–55 tahun, menopause tidak hanya berdampak pada fungsi reproduksi, tetapi juga pada berbagai sistem tubuh, termasuk kesehatan kulit (Goodman et al., 2011).

Kulit pada wanita menopause mengalami penurunan elastisitas, penipisan dermis, serta meningkatnya kekeringan akibat perubahan struktur kolagen. Penurunan kadar estradiol menyebabkan terganggunya keseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen. Hal ini dipengaruhi oleh peningkatan aktivitas enzim Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) yang mendegradasi kolagen fibrilar, serta penurunan kadar Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP) yang berfungsi sebagai pengendali aktivitas MMP (Murlistyarini & Dani, 2016). Ketidakseimbangan ini mempercepat munculnya tanda penuaan kulit, berupa kerutan, kulit kendur, dan penurunan kekuatan struktural jaringan dermal (Wong & Sugiritama, 2019).

Terapi Konvensional dan Tantangan Keamanannya

Selama beberapa dekade, terapi sulih hormon atau Hormone Replacement Therapy (HRT) digunakan untuk mengatasi gejala menopause. HRT mampu mengurangi hot flashes, menjaga kepadatan tulang, serta memperbaiki kelembapan kulit. Namun, terapi ini juga membawa risiko kesehatan, seperti meningkatnya kemungkinan kanker payudara, stroke, dan tromboemboli vena. Risiko tersebut bervariasi tergantung usia, riwayat medis, serta metode administrasi hormon (Mehta, 2021; Cho, 2023).

Keterbatasan ini mendorong pencarian alternatif yang lebih aman dan alami. Salah satu solusi potensial adalah penggunaan senyawa bioaktif dari tumbuhan, yaitu fitoestrogen. Senyawa ini dapat meniru kerja estrogen dengan mengikat reseptor estrogen, namun dengan risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan terapi hormon sintetis (Bedell, 2020; Rusnaldi et al., 2022).

Fitoestrogen dan Relevansinya bagi Kesehatan Kulit

Fitoestrogen merupakan senyawa tanaman dengan struktur kimia yang mirip estrogen. Senyawa ini bekerja sebagai agonis parsial, yang berarti mampu meniru efek estrogen saat kadarnya rendah, namun dapat pula bertindak sebagai antagonis ketika kadar estrogen tinggi (Liu et al., 2019). Sumber utama fitoestrogen meliputi kedelai, biji rami, kacang-kacangan, serta beberapa buah dan sayuran.

Bagi wanita menopause, fitoestrogen berperan penting dalam menjaga kesehatan kulit. Penelitian menunjukkan bahwa fitoestrogen dapat meningkatkan produksi kolagen dermis, mengurangi kerusakan akibat radikal bebas, serta membantu mempertahankan ketebalan kulit (Carneiro, 2023; Liu, 2020). Selain itu, sifat antioksidan yang dimiliki fitoestrogen turut membantu menekan stres oksidatif yang menjadi salah satu penyebab utama penuaan kulit (Amini et al., 2024).

Antosianin sebagai Senyawa Bioaktif Multifungsi

Antosianin adalah pigmen flavonoid yang banyak terdapat dalam buah-buahan berwarna merah, ungu, dan biru. Selain memberikan warna khas, antosianin memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat sehingga mampu melindungi jaringan tubuh dari kerusakan oksidatif (Lee et al., 2017; Krismayogi et al., 2018).

Dari sisi hormonal, antosianin juga berperan sebagai fitoestrogen. Senyawa ini mampu berinteraksi dengan reseptor estrogen, khususnya ER β yang banyak diekspresikan pada kulit, untuk merangsang produksi kolagen dan menjaga kelembapan kulit (Nanashima et al., 2015; Nanashima et al., 2017; Nanashima et al., 2014). Dengan efek ganda sebagai antioksidan dan fitoestrogen, antosianin berpotensi memperlambat proses penuaan kulit akibat menopause.

Kulit Buah Naga Merah sebagai Sumber Fitoestrogen Alami

Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sering kali terbuang sebagai limbah, padahal bagian ini menyumbang 22–33% dari total berat buah (Fitria & Yuliawati, 2022). Penelitian menunjukkan bahwa kulit buah naga merah kaya akan antosianin, betalain, flavonoid, polifenol, dan saponin yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan fitoestrogenik (Aliya et al., 2024; Chowdhury et al., 2024).

Beberapa studi melaporkan manfaat ekstrak kulit buah naga merah pada model hewan. Ekstrak ini terbukti menurunkan kadar malondialdehid (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif, meningkatkan ekspresi kolagen, serta menjaga ketebalan kulit pada tikus menopause (Herdiani & Putri, 2018; Chandramogan, 2021). Mekanisme protektifnya diperkirakan melibatkan penurunan ekspresi MMP-1, peningkatan TIMP, serta penekanan jalur proinflamasi seperti NF- κ B dan AP-1 (Intan, 2020; Larasati et al., 2024).

Kesenjangan Ilmiah dan Urgensi Penelitian

Meskipun bukti eksperimental mendukung peran ekstrak kulit buah naga merah dalam menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan kadar kolagen, penelitian yang secara khusus mengevaluasi regulasi MMP-1, TIMP, serta pengaruhnya terhadap ketebalan dermis pada model hewan menopause masih terbatas. Hal ini menegaskan perlunya penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efektivitas kulit buah naga merah sebagai agen fitoterapi anti-penuaan yang aman dan berbasis bahan alami (Papaccio, 2022; Liu, 2020).

KESIMPULAN

Menopause menyebabkan penurunan kadar estrogen yang berdampak luas pada kesehatan kulit, terutama melalui peningkatan aktivitas MMP-1 dan penurunan TIMP yang mempercepat degradasi kolagen. HRT dapat membantu, tetapi risikonya cukup tinggi sehingga alternatif alami menjadi penting. Fitoestrogen, khususnya antosianin, memiliki potensi besar karena mampu bertindak sebagai estrogen parsial sekaligus antioksidan kuat. Kulit buah naga merah merupakan sumber antosianin yang kaya dan terbukti memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, serta fitoestrogenik. Namun, penelitian spesifik yang mengaitkan ekstrak ini dengan regulasi MMP-1, TIMP, dan ketebalan dermis pada model menopause masih minim. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk memperkuat dasar ilmiah penggunaan ekstrak kulit buah naga merah sebagai agen anti-aging alami bagi wanita menopause.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliya, N., Riyanta, A.B. & Muldiyana, T., 2024. Uji aktivitas antioksidan ekstrak kulit dan daging buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan penentuan parameter non spesifik. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 6(1), pp.1–10.
- Bedell, S., 2020. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(3), pp.180–190.
- Carneiro, J.L., 2023. A promising alternative for mature skin: The effect of phytoestrogens on human skin and its topical use. *Brazilian Journal of Dermatology*, 29(1), pp.55–62.
- Chandramogan, E., 2021. Red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) in preventing collagen decrease in menopause-induced rats skin. *Journal of Dermatological Science*, 15(2), pp.78–85.
- Chandramogan, R., Sethupathy, S., Ramar, M. & Thangavel, L., 2020. Red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) in preventing collagen decrease in menopause induced rat skin. *Journal of Ethnopharmacology*, 259, p.112914.
- Cho, L., Kaunitz, A.M., Faubion, S.S., Hayes, S.N., Lau, E.S., Pristera, N., Scott, N., Shifren, J.L., Shufelt, C.L., Stuenkel, C.A. & Lindley, K.J., 2023. Rethinking menopausal

- hormone therapy: for whom, what, when, and how long? *Circulation*, 147(7), pp.597–610.
- Eyster, K.M., 2016. The Estrogen Receptors: An Overview from Different Perspectives. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1366, pp.1–10). Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3127-9_1
- Fitria, A., & Yuliawati, K. M. (2022). Penelusuran pustaka potensi aktivitas antioksidan dan serat pangan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) serta pemanfaatannya dalam pangan fungsional. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4583>
- Goodman, N.F., Cobin, R.H., Ginzburg, S.B., Katz, I.A. & Woode, D.E., 2011. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocrine Practice*, 17, pp.1–25.
- Harun, N.A.B., 2020. The effect of ethanol extract from red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peels on malondialdehyde levels in menopause model rat. *International Journal of Biomedical Science*, 18(1), pp.56–63.
- Helda, M.L., 2020. The impact of hormonal changes in elderly women: A literature review. *Women's Health Research Journal*, 15(4), pp.210–220.
- Herdiani, N. & Putri, A.D., 2018. Pengaruh Ekstrak Buah Naga Merah terhadap Kadar MDA Tikus yang Dipapar Asap Rokok. Bandung: Universitas Padjadjaran.
- Hipni, R. et al. (2024). Phytochemical screening and antioxidant activity in dragon fruit plant extracts as immunomodulators in pregnant women. *Pharmacognosy Journal*. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.184>
- Ilkes, 2019. Pengaruh ovariektomi terhadap kadar estradiol dalam darah tikus Wistar.
- Intan, 2020. Pengaruh ekstrak kulit buah naga super merah terhadap ekspresi MDA dan ekspresi MMP-3 pada kulit. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(3), pp.45–50.
- Larasati, D., Wulandari, E. & Pratama, R., 2024. Effect of red dragon fruit extract on MDA and CD36 expression in high-fat diet mice. *Indonesian Journal of Biomedical Research*, 12(1), pp.15–23.
- Laqif, A., Anwar, D.K.D.J. & Melinawati, E., 2018. Effect of ovarian autotransplantation on FSH levels in Wistar rats late menopause model. *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 26(1), pp.42–47.
- Liu, H.M., 2020. Possible mechanisms of oxidative stress-induced skin cellular senescence, inflammation, and cancer and the therapeutic potential of plant polyphenol. *Journal of Skin Pharmacology*, 22(2), pp.65–78.
- Liu, T., 2019. Recent advances in the anti-aging effects of phytoestrogens on collagen, water content, and oxidative stress. *Journal of Geriatric Dermatology*, 11(4), pp.245–252.
- Nanashima, N., Horie, K., Maeda, H. and Kato, Y., 2024. Detecting phytoestrogens and mammalian estrogens in blackcurrants (*Ribes nigrum* L.). *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3869797/v1>
- Nanashima, N., Horie, K. and Maeda, H., 2017. Phytoestrogenic activity of blackcurrant anthocyanins is partially mediated through estrogen receptor beta. *Molecules*, 23(1), p.74. <https://doi.org/10.3390/molecules23010074>

- Nanashima, N., Horie, K., Tomisawa, T., Chiba, M., Nakano, M., Fujita, T., Maeda, H., Kitajima, M., Takamagi, S., Uchiyama, D., Watanabe, J., Nakamura, T. and Kato, Y., 2015. Phytoestrogenic activity of blackcurrant (*Ribes nigrum*) anthocyanins is mediated through estrogen receptor alpha. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(12), pp.2419–2431. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500479>
- Pazri, Y., 2020. Anti-inflammatory effect of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peel on male white rat. *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(3), pp.120–125.
- Pollock, C., 2010. Rat (*Rattus norvegicus*). Available at: <https://lafeber.com/vet/basic-information-for-rats/>.
- Rahmanita, D.C., Sugiritama, I.W., Ratnayanti, I.D. & Wahyuniari, I.A.I., 2023. Effect of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peel ethanol extract on vaginal wall collagen expression in menopause model rats. *e-Jurnal Medika Udayana*, 12(6), pp.1221–1228.
- Rodríguez-Landa, J.F., 2022. Considerations of timing post-ovariectomy in mice and rats. *Hormones and Behavior*, 142, p.105159.
- Rusnaldi, Shalahuddin & Rajuddin, 2022. Peran fitoestrogen sebagai terapi alternatif pada menopause. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 22(3), pp.187–197.
- Saucedo, R., Zárate, A. and Hernández-Valencia, M., 2015. Skin changes in menopause. In: R. Pérez-Campos Mayoral, ed. *Menopause*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp.25–31. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44080-3_3
- Savitri, A.S., 2022. Pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar MDA (malondialdehyde) liver pada tikus model menopause. *e-Jurnal Medika Udayana*, 11(9), pp.1032–1039.
- Setyawati, A.N., 2021. The effect of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peel ethanol extract on oxidative stress in Sprague Dawley rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Advanced Animal Research*, 10(3), pp.145–150.
- Sugiyono. (2013). *Metode Penelitian Pendidikan: Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- Wong, F. & Sugiritama, I.W., 2019. Efek pemberian kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap tebal endometrium dan miometrium tikus model menopause. *Jurnal Veteriner Indonesia*, 10(2), pp.95–102.
- Wong, F. et al., 2023. Efek pemberian kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap tebal endometrium dan miometrium tikus model menopause. *e- Jurnal Medika Udayana*, 12(6), pp.1213–1220.
- Zahra, F.F., 2020. The effect of red dragon fruit peel extract (*Hylocereus polyrhizus*) on collagen deposition in the kidneys of menopausal model rats (*Rattus norvegicus*). *Indonesian Journal of Biomedical Research*, 22(1), pp.20–28.
- Zhang, D. et al., 2017. Endocrine profile of the VCD-induced perimenopausal model rat. *PLOS ONE*, 12(8), e0183628.