

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*Curcuma longa Linn.*) TERHADAP KADAR TNF –  $\alpha$  DAN LUAS LESI LUKA**  
**(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar yang Dipapar Sinar UVB)**

**Tesis**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



**Magister Ilmu Biomedik**

**Denasa Dwi Sopandita Rahim**  
**MBK.22.20.010311**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**  
**2024**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*Curcuma longa Linn.*) TERHADAP KADAR TNF –  $\alpha$  DAN LUAS LESI LUKA**  
**(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar yang Dipapar Sinar UVB)**

Disusun oleh

**Denasa Dwi Sopandita Rahim**

**MBK.22.20.01311**

Yang dipertahankan didepan Tim Penguji pada tanggal 21 Agustus 2024 dan, dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I



**Prof. Dr. Ir. Titi Sumarawati, M. Kes**  
**NIK. 220.198.045**

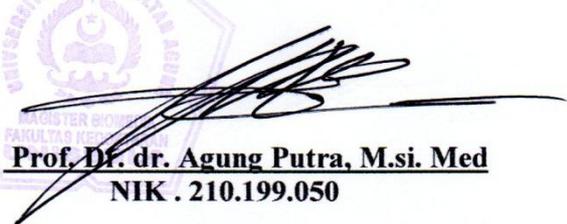
Pembimbing II



**Dr. dr. Chodidjah, M.Kes**  
**NIK. 210.186.023**

Mengetahui,

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



**Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.si. Med**  
**NIK . 210.199.050**

## SURAT PERNYATAAN

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



Semarang, Agustus 2024



(Denasa Dwi Sopandita Rahim)

## KATA PENGANTAR

Segala Puji dan Syukur kehadiran Allah Yang Maha Kuasa, atas karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas tesis ini yang berjudul "**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*Curcuma longa* Linn.) TERHADAP KADAR TNF –  $\alpha$  DAN LUAS LESI LUKA (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar yang Dipapar Sinar UVB)**" sebagai salah satu syarat dalam rangka mencapai gelar Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung (UNISSULA) dan sebagai wujud komitmen penulis dalam mengembangkan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran. Saya menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan, dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak, tidaklah mungkin bagi saya untuk menyelesaikan tugas tesis ini. Oleh karena itu, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Gunarto, SH., MH selaku Rektor Unissula beserta para Wakil Rektor yang telah memberikan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister ini.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH., SpKF dan jajarannya selaku dekan dan Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan izin kepada saya untuk mengikuti program ini.
3. Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.si. Med selaku ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik FK Unissula Semarang. Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M. Kes selaku pembimbing I dan Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku

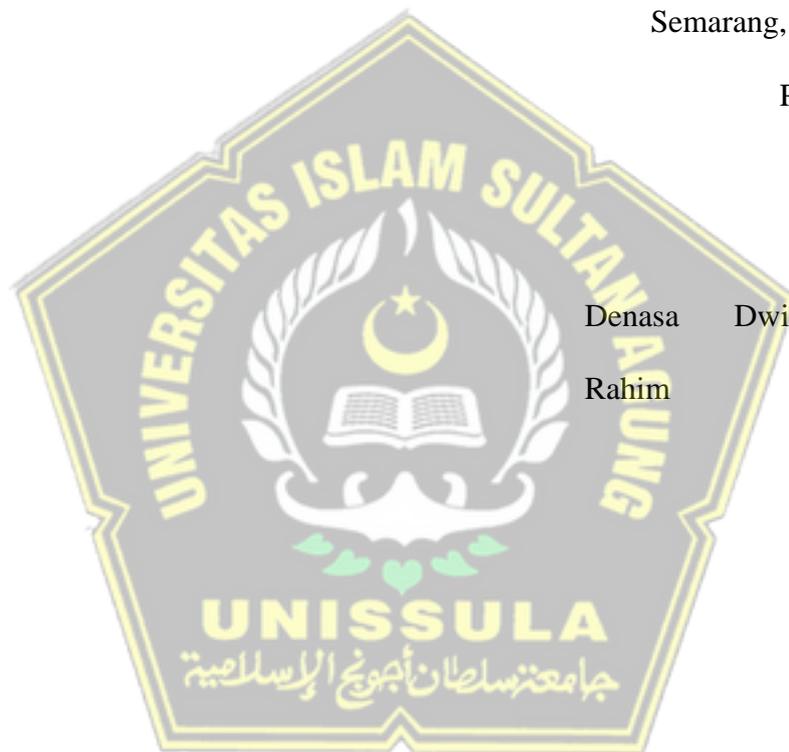
pembimbing II yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyusunan tesis ini.

4. Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes selaku penguji I, Dr. dr. Sri Priyantini., SpA selaku penguji ke II dan Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH., SpKF selaku penguji ke III yang telah berkenan menguji dan memberikan segala masukan, kritik serta saran yang konstruktif dalam penyusunan tesis ini,
5. Semua dosen program Magister Biomedik yang telah memberikan bekal ilmu dan filosofi pengetahuan selama berlangsungnya proses Pendidikan sehingga mendapatkan bekal yang sangat berharga dalam perjalanan penelitian ini.
6. Semua staf program Biomedik FK Unissula yang telah membantu menyelesaikan semua tugas-tugas tesis ini.
7. Semua staf *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) FK Unissula yang telah mengizinkan saya menggunakan fasilitas laboratorium untuk melaksanakan penelitian ini.
8. Semua teman Program Studi Magister Biomedik FK Unissula Angkatan 20 yang selalu memberikan bantuan dan semangat dalam penelitian ini.
9. Kepada suamiku, H. Tedy Septiadi SE dan anakku Taalea dan Tanzeela atas cinta dan kasih sayang tak terbatas yang selama ini dicurahkan.
10. Kepada semua pihak yang tidak mungkin dijabarkan satu persatu yang telah membantu sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.

Pada kesempatan ini pula saya memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak, seandainya dalam penyelesaian tesis ini ada kata-kata dan perilaku saya yang kurang berkenan dihati. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak terutama bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Semarang, Agustus 2024

Penulis



Denasa Dwi Sopandita  
Rahim

## DAFTAR SINGKATAN

UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
UVA	: <i>Ultraviolet A</i>
UVC	: <i>Ultraviolet C</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IFN- $\beta$	: <i>Interferon</i>
TNFR1	: <i>Tumor Necrosis Factor-receptors 1</i>
TNFR2	: <i>Tumor Necrosis Factor-receptors 2</i>
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-beta</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>nuclear Factor Kappa B</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
mRNA	: <i>messenger ribonukleat acid</i>
PDGF	: <i>Platelet- derived Growth Factor</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
O <sub>2</sub>	: <i>superoksida</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>



## DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN .....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR SINGKATAN .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
ABSTRAK .....	xiv
ABSTRACK .....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang Masalah .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian.....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian.....</b>	<b>5</b>
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5
<b>1.5 Originalitas Penelitian.....</b>	<b>5</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF <math>\alpha</math>).....</b>	<b>8</b>
2.1.1 Fungsi / Peran Biologi TNF $\alpha$ .....	8
2.1.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar TNF- $\alpha$ .....	10
<b>2.2 Luka.....</b>	<b>11</b>
2.2.2 Pengertian Luka .....	11
2.2.3 Luka Bakar .....	11
2.2.5 Proses Penyembuhan Luka .....	13
<b>2.3 Kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>).....</b>	<b>16</b>
<b>2.3.1 Morfologi Kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>).....</b>	<b>16</b>
2.3.2 Kandungan Kunyit ( <i>Curcuma longa L.</i> ) .....	19
2.3.3 Manfaat Kunyit .....	20

2.4	<i>Curcumin</i> .....	22
2.5	Anatomi dan Fisiologi Kulit .....	23
2.5.1	Definisi Kulit.....	23
2.5.2	Histologi Kulit.....	24
2.5.3	Fisiologi Kulit .....	26
2.6	<i>Photoaging</i> .....	30
2.6.1	Definisi <i>Photoaging</i> .....	30
2.6.2	Epidemiologi <i>Photoaging</i> .....	30
2.6.3	Patogenesis <i>Photoaging</i> .....	31
2.6.4	Diagnosis <i>Photoaging</i> .....	33
2.6.5	Tatalaksana <i>Photoaging</i> .....	34
2.6.6	Dampak Sinar UV .....	35
2.7	Hubungan Ekstrak Etanol Kunyit, TNF $\alpha$ dan Luas Lesi Luka.....	36
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>		<b>39</b>
3.1	Kerangka Teori.....	39
3.2	Kerangka Konsep.....	42
3.3	Hipotesis.....	42
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>		<b>43</b>
4.1	Rancangan Penelitian .....	43
4.2	Populasi dan Sampel Penelitian .....	44
4.3	Variabel dan Definisi Operasional .....	46
4.4	Bahan/Materi Penelitian.....	47
4.5	Peralatan.....	48
4.6	Metode Penelitian dan Proses Kerja .....	48
4.8	Analisis Data .....	55
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b>		<b>56</b>
5.1	Hasil Penelitian .....	57
5.2	Pembahasan.....	60
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>		<b>65</b>
6.1	KESIMPULAN .....	65
6.2	SARAN .....	65
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>		<b>66</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....		<b>72</b>
	Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	72

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	73
Lampiran 3. Hasil Analisis Data .....	81
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian .....	89
Lampiran 5. Surat Keterangan Laboratorium .....	91



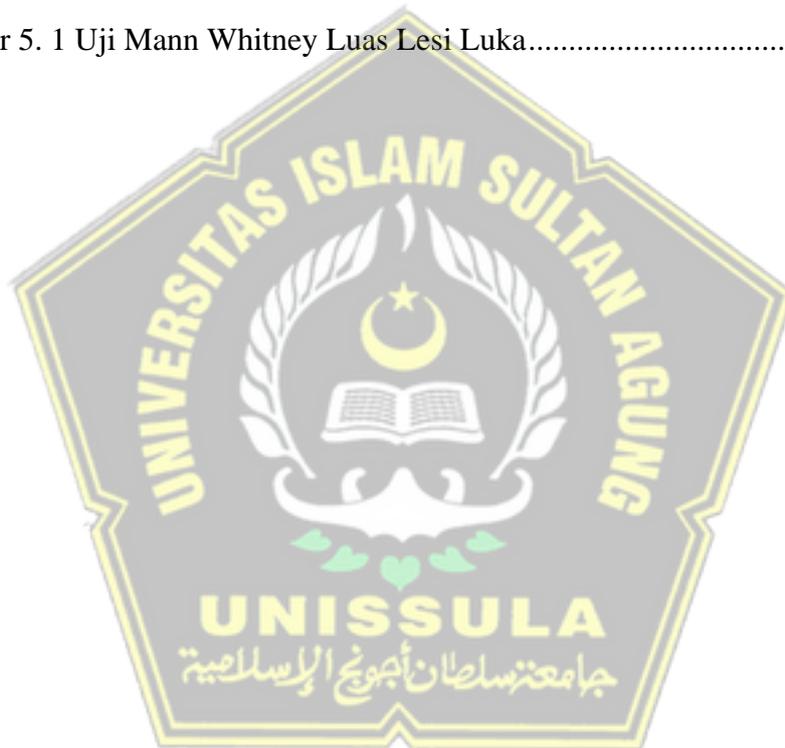
## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 5. 1 Hasil Pengukuran Luas Eritem .....	57
Tabel 5. 2 Hasil Penelitian Kadar TNF- $\alpha$ dan Luas Lesi Luka .....	57
Tabel 5. 3 Uji Mann Whitney Luas Lesi Luka.....	59
Tabel 5. 1 Hasil Pengukuran Luas Eritem .....	57
Tabel 5. 2 Hasil Penelitian Kadar TNF- $\alpha$ dan Luas Lesi Luka .....	57
Tabel 5. 3 Uji Mann Whitney Luas Lesi Luka.....	59



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Dua reseptor TNF- $\alpha$ , TNFR1 dan TNFR2.....	9
Gambar 2.2 Rimpang Kunyit .....	20
Gambar 2.3 Struktur Kimia <i>Curcuminoids</i> .....	24
Gambar 2.4 Struktur Kulit .....	26
Gambar 2.5 Histologi Kulit.....	26
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	41
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	59
Gambar 5. 1 Uji Mann Whitney Luas Lesi Luka.....	60



## ABSTRAK

**Latar Belakang** Paparan sinar UVB pada kulit dapat menyebabkan *photoaging* dan paparan terus-menerus bisa menyebabkan penuaan dini. Tanaman herbal kunyit terbukti sebagai agen antiinflamasi dan penyembuhan luka karena mengandung zat aktif *Curcumin*. Tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka pada tikus wistar yang dipapar sinar UVB.

**Metode** penelitian eksperimental *Post Test Only Control Group Design* menggunakan 24 ekor tikus wistar dengan 4 kelompok yaitu kelompok sehat (K1), kontrol negatif (K2), kelompok perlakuan pertama (K3) tikus yang diberi ekstrak etanol kunyit dosis 100 mg/kg BB per-oral setiap hari selama 14 hari dan dipapar sinar UV-B, kelompok perlakuan kedua (K4) tikus yang diberi ekstrak etanol kunyit dengan dosis 200 mg/kg BB per-oral setiap hari selama 14 hari dan dipapar sinar UV-B. Data dianalisis menggunakan uji beda *One Way Anova* yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey* untuk kadar TNF- $\alpha$  dan uji beda *Kruskal Wallis* yang dilanjutkan uji *Mann Whitney* untuk luas lesi luka

**Hasil:** Rerata kadar TNF- $\alpha$  tertinggi pada K1 dengan nilai 129,14 ng/L dan luas lesi luka dengan luas eritem terbesar pada K2 dengan nilai 0,29 cm<sup>2</sup>. Berdasarkan Uji *One Way Anova* kadar TNF- $\alpha$  tidak terdapat perbedaan rerata yang bermakna diantara kelompok  $p=0,538$  ( $p>0,05$ ). Sedangkan uji *Kruskal Wallis* terdapat perbedaan rerata luas lesi luka antar kelompok dengan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak etanol kunyit tidak berpengaruh terhadap TNF- $\alpha$  dan berpengaruh terhadap luas lesi luka.

**Kata Kunci:** Ekstrak etanol kunyit, Kadar TNF- $\alpha$ , Luas lesi luka, UVB

## **ABSTRACT**

**Background** Exposure to UVB rays on the skin causes photoaging and if exposed continuously can cause premature aging. The herbal plant turmeric has been proven to be an anti-inflammatory and wound healing agent because it contains the active substance Curcumin. The aim was to determine the effect of turmeric ethanol extract on TNF- $\alpha$  levels and area of wound lesions in Wistar rats exposed to UVB rays.

**Method** Post Test Only Control Group Design used 24 Wistar rats with 4 groups, namely the healthy group (K1), negative control (K2), the first treatment group (K3) rats given turmeric ethanol extract at a dose of 100 mg/kg BW per-orally every day for 14 days and exposed to UV-B rays, the second treatment group (K4) rats given turmeric ethanol extract at a dose of 200 mg/kg BW per-orally every day for 14 days and exposed to UV-B rays. Data were analyzed using the One Way Anova test followed by the Tukey Post Hoc test for TNF- $\alpha$  levels and the Kruskal Wallis test followed by the Mann Whitney test for the area of wound lesions

**Results:** The highest mean TNF- $\alpha$  levels were in K1 with a value of 129.14 ng/L and the area of wound lesions with the largest erythema area in K2 with a value of 0.29 cm<sup>2</sup>. Based on the One Way Anova test, there was no significant difference in the mean TNF- $\alpha$  levels between groups  $p = 0.538$  ( $p > 0.05$ ). While the Kruskal Wallis test found a difference in the mean area of wound lesions between groups with a value of  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Administration of turmeric ethanol extract had no effect on TNF- $\alpha$  and had an effect on the area of wound lesions.

**Keywords:** Turmeric ethanol extract, TNF- $\alpha$  levels, Area of wound lesions, UVB

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Sinar Ultraviolet B (UVB) apabila terpapar pada kulit dapat menyebabkan *photoaging* dimana kulit menjadi eritema, kasar, kendur, berkerut, kurang berkilau dan meningkatkan risiko penyakit kulit yang akhirnya bisa menyebabkan penuaan dini<sup>1</sup> Paparan UV-B dapat langsung berinteraksi dengan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) yang menghasilkan fotoproduk dimer timin. Radiasi UV-B dapat meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang mengarah pada stres oksidatif yang merusak, merusak struktur dan fungsi sel, memediasi inflamasi, mengurangi kolagen dan serat elastis<sup>2</sup>. Selain itu, respon imun terhadap rangsangan misal paparan radiasi, bahan kimia dapat mempengaruhi respon fisiologis dan patologis yang kita kenal dengan proses inflamasi. Salah satu respon saat terjadinya inflamasi yaitu peningkatan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  yang dihasilkan sel kulit, termasuk keratinosit dan sel Langerhans, sebagai respon terhadap paparan sinar UV-B<sup>3</sup>.

Radiasi UV yang terdiri dari UVA (320–400 nm) dan UVB (280–320 nm) yang dapat mempengaruhi *photoaging*. Sinar UVA mencapai lapisan dermis bagian bawah sehingga lebih berperan dalam proses *photoaging* sedangkan UVB hanya mencapai epidermis dan dermis bagian atas sehingga terutama menyebabkan luka bakar akibat sinar matahari (*sunburn*)<sup>4,5</sup>.

Selain itu paparan sinar UV-B dapat mengakibatkan jejas akut yang menyebabkan luka pada kulit. Penyembuhan luka pada kulit baik disebabkan oleh jejas akut atau paparan sinar UV-B tidak akan menimbulkan komplikasi dan fungsinya kembali normal bila selama proses penyembuhan lukanya berlangsung cepat dan efektif. Komplikasi biasanya disebabkan karena adanya infeksi mikroorganisme yang memperpanjang fase inflamasi selama proses penyembuhan luka yang menyebabkan luka tak kunjung sembuh atau disebut luka kronis. Penggunaan tanaman herbal sebagai agen untuk mempercepat proses penyembuhan telah banyak digunakan. Sebagai salah satu contohnya, yaitu penggunaan tanaman kunyit (*Curcuma longa* Linn.) karena kunyit mengandung zat aktif *Curcumin* yang merupakan agen antiinflamasi dan penyembuhan luka alamiah, penggunaannya baik secara oral maupun topikal yang dapat meningkatkan proliferasi *fibroblast*, pembentukan jaringan granulasi, serta deposisi kolagen<sup>6</sup>. Namun hingga saat ini penelitian tentang kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka dalam waktu yang bersamaan belum banyak diteliti. Oleh karena itu, perlu untuk mengeksplor data terkait tanaman kunyit.

Menurut United States National Health Interview Survey tahun 2010 dan National Sun Survey tahun 2006, sebanyak 37% orang mengalami sunburn setiap tahun selama musim panas. Predileksi sering terjadi pada dewasa muda, pekerja di luar ruangan, dan orang dengan warna kulit cerah<sup>7</sup>. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, wajah merupakan bagian tubuh yang sering dilindungi dan perlindungan yang sering digunakan, yaitu melindungi kulitnya dengan memakai pakaian panjang untuk melindungi

paparan sinar matahari (60,7%) dibandingkan penggunaan *sunscreen*. Di Indonesia, sebanyak 57,3% kasus berfokus terhadap paparan sinar matahari. Oleh karena itu, kejadian *sunburn* sering dijumpai di Indonesia<sup>7</sup>.

Penelitian pemberian gel ekstrak *curcumin* terhadap TNF- $\alpha$  pada mencit yang diinduksi *Dinitrochlorobenzene* menunjukkan adanya penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada jaringan<sup>8</sup>. Pada penelitian ekstrak rimpang kunyit dapat mempercepat penyembuhan luka sayat pada mencit dengan rerata waktu yang lebih singkat dibanding kontrol<sup>9</sup>. Pada penelitian efek pemberian ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100mg/kgBB pada tikus dengan luka bakar dapat mengurangi perubahan zona iskemik menjadi zona nekrotik<sup>14</sup>. Selain itu, kunyit terbukti memiliki potensi fotoprotektor dalam mencegah photoaging<sup>11</sup>. Penelitian lain mengatakan bahwa dosis 50, 100, dan 200 mg/kg ekstrak kunyit dengan pelarut hidroalkohol efektif dalam mengurangi peradangan dan edema pada kolon distal sedangkan dengan pelarut fraksi kloroform dengan dosis 200 mg/kg efektif dalam mengurangi luas ulkus, luas peradangan mukosa, dan indeks kolitis total<sup>12</sup>. Zat aktif yang terkandung dalam kunyit, yaitu *curcumin* memiliki efek yang dapat menekan reaksi inflamasi, dan mempengaruhi proses penyembuhan luka pada tikus dengan luka lecet<sup>13</sup>.

Dari uraian diatas, kandungan zat aktif ekstrak kunyit memiliki potensi sebagai antioksidan, antiinflamasi dan mempercepat proses penyembuhan luka yang ditandai dengan penurunan luas lesi luka dengan mengurangi waktu epitelisasi serta meningkatkan produksi kolagen di dermis. Maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji pengaruh ekstrak kunyit terhadap kadar

TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka pada waktu yang bersamaan pada Tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B. Sehingga dapat menjadi solusi sebagai agen fotoprotektif yang aman dan dapat melindungi kulit dari kerusakan akibat sinar UV-B serta dapat mengurangi luas lesi luka.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Merujuk pada latar belakang yang telah dipaparkan, pertanyaan yang ingin dijawab adalah apakah pemberian ekstrak etanol kunyit dapat mempengaruhi kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka pada Tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB secara oral terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB secara oral terhadap luas lesi luka pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu farmasi dan biomedis, khususnya mengenai mekanisme ekstrak kunyit sebagai agen fotoprotektif.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis, penelitian ini memberikan informasi dan alternatif bagi masyarakat dalam memanfaatkan tanaman kunyit sebagai salah satu pilihan terapi untuk kulit yang dipapar akibat sinar UV-B.

## 1.5 Originalitas Penelitian

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

No	Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
1	Adam J. Singer, Steve A, McClain, Alexander Romanov, Jean Rooney, Tom Zimmerman 2019 <sup>14</sup>	Curcumin Reduces Burn Progression in Rats	<i>Prospective, randomized, blinded Experimental design</i>	Pemberian <i>curcumin</i> oral dengan dosis 100mg/kgBB per hari selama tiga hari berturut-turut mengurangi zona iskemik menjadi zona nekrotik pada model tikus luka bakar.
2	Ismuzzat Naqsyah Salenda, 2021 <sup>13</sup>	Efektivitas Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma Domestica) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Lecet Pada Tikus	Quasi Eksperimental <i>post test with control group design</i>	<i>Curcumin</i> berkhasiat dalam menekan reaksi inflamasi dan mempengaruhi proses penyembuhan luka pada tikus dengan luka lecet <sup>13</sup> .

		(Rattus Norvegicus L.,) Galur Wistar		
3	Ningtyas, 2017 <sup>9</sup>	Uji Efektivitas Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma domestica Val) Dalam Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit (Mus musculus) Jantan	Eksperimental dengan metode <i>post test control group design</i>	Pemberian ekstrak etanol kunyit 5% dan 10% berpengaruh terhadap waktu penyembuhan luka sayat dan dengan dosis 10% memiliki efek yang lebih baik <sup>9</sup> .
4	Aletheia Threskeia, Willy Sandhika, Retno Pudji Rahayu, 2023 <sup>11</sup>	Effect of Turmeric (Curcuma longa) Extract Administration on Tumor Necrosis Factor Alpha and Type 1 Collagen Expression in UVB-light radiated BALB/c Mice	Eksperimental <i>posttest only control group design</i>	Penurunan ekspresi nekrosis tumor yang signifikan sehingga C. longa memiliki potensi fotoprotektor dalam mencegah photoaging <sup>11</sup> .
5	Andi Putri Dahliana, 2021 <sup>8</sup>	Pengaruh Gel Ekstrak Curcumin terhadap Tumor Necrosis Factor Alfa pada Kulit Mencit Albino yang Diinduksi 2,4-	Eksperimental dengan metode <i>post test control group design</i>	Pemberian DNCB 1% dapat menyebabkan inflamasi. Pemberian gel curcumin berpengaruh terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$ . Pemberian dengan konsentrasi 8% merupakan yang paling berpengaruh <sup>8</sup> .

		Dinitrochloro benzene (DNCB)		
6	Parvin Mahzouni, Salar Nasr Esfahani, Mohsen Minaiyan, Gholamreza Asghari, Mozhan Saeidi, 2023	Anti-Inflammatory Effect of Curcuma Longa on Ulcerative Colitis Caused via AcOH in Rats	Eksperimental dengan metode <i>post test control group design</i>	Pemberian ekstrak kunyit dosis 50, 100, dan 200 mg/kg dengan pelarut hidroalkohol efektif mengurangi peradangan dan edema jaringan sedangkan dengan pelarut fraksi kloroform dengan dosis 200 mg/kg efektif dalam mengurangi keparahan, dan indeks kolitis total.

Berdasarkan literatur dari penelitian sebelumnya dan penelitian yang sedang berlangsung, tampak adanya kesamaan serta perbedaan yang relevan dalam tujuan dan pendekatan. Kesamaan utamanya terletak pada upaya pengembangan produk herbal yang berfungsi sebagai agen antiinflamasi, fotoprotektor, dan penyembuhan luka dengan menggunakan ekstrak kunyit sebagai bahan utama.

Penelitian ini menggunakan Tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B untuk mengevaluasi efek ekstrak kunyit terhadap perubahan kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka secara bersamaan. Hal ini memberikan pendekatan yang lebih komprehensif dalam menilai efektivitas kunyit sebagai agen fotoprotektif dan penyembuhan luka. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan baik dari segi ilmiah maupun praktis, terutama dalam pengembangan obat herbal berbasis kunyit untuk perlindungan kulit terhadap paparan UV-B.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF $\alpha$ )

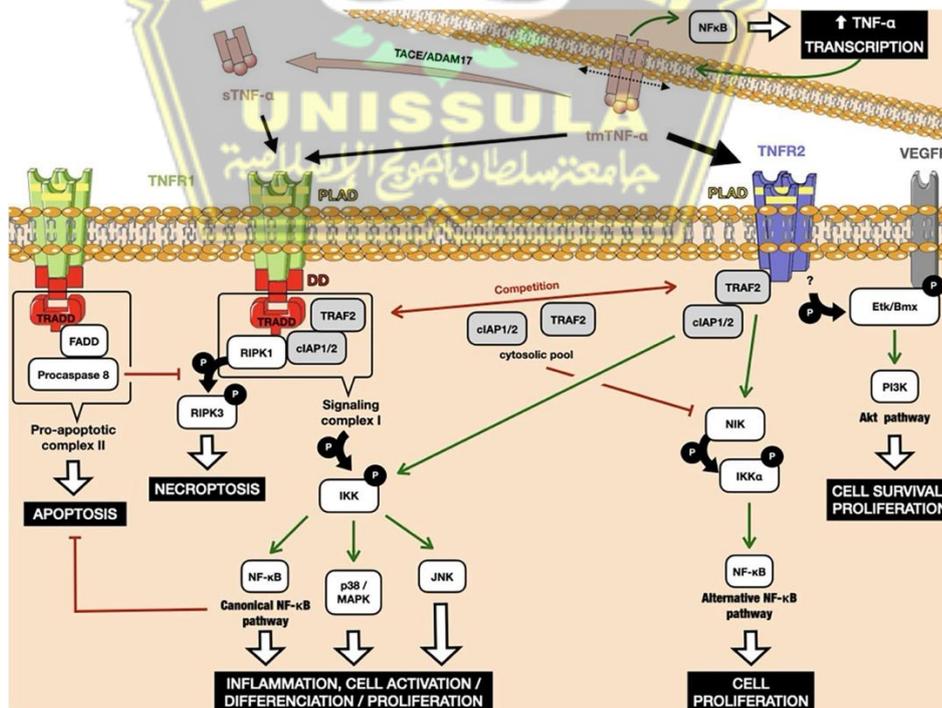
##### 2.1.1 Fungsi / Peran Biologi TNF $\alpha$

Sitokin adalah molekul yang diproduksi oleh sel untuk mengirimkan sinyal ke sel lain, baik untuk memicu respons atau untuk autostimulasi. Ada berbagai jenis sitokin, termasuk monokin yang dihasilkan oleh monosit dan limfokin yang dihasilkan oleh limfosit..<sup>16</sup>

*Tumor Necrosis Factor* (TNF) adalah salah satu sitokin yang diproduksi oleh berbagai sel seperti makrofag, sel T, sel B, sel natural killer, astrosit, dan sel Kupffer. TNF- $\alpha$ , juga dikenal dengan nama lain seperti sitotoksin makrofag, necrosin, atau cachetin, memainkan peran penting dalam proses inflamasi. Pada konsentrasi rendah, TNF- $\alpha$  menginduksi inflamasi akut dengan berinteraksi dengan leukosit dan sel endotel. Pada konsentrasi sedang, TNF- $\alpha$  berperan dalam inflamasi sistemik, sedangkan pada konsentrasi tinggi, TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan kondisi patologis seperti syok septik. Selain mengaktivasi neutrofil dan monosit di area infeksi, TNF- $\alpha$  juga merangsang ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan menginduksi kematian sel inflamasi. TNF- $\alpha$  berfungsi sebagai pirogen endogen dengan mempengaruhi hipotalamus, yang dapat mengurangi kontraktilitas miokardium dan tonus otot polos vaskular, sehingga

berkontribusi pada syok. TNF- $\alpha$  juga berperan dalam memicu produksi sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan IFN- $\beta$ , serta merupakan indikator stres oksidatif, apoptosis, atau nekrosis sel.<sup>18</sup>

TNF- $\alpha$  berinteraksi dengan dua reseptor utama: TNFR1 dan TNFR2. TNFR1, yang ditemukan pada berbagai sel, memiliki domain kematian di sitoplasma yang berfungsi untuk menentukan apakah sel akan bertahan hidup atau mati berdasarkan sinyal yang diterima. Di sisi lain, TNFR2 tidak memiliki domain kematian dan langsung berikatan dengan TNFR dengan faktor 2, yang mengaktifkan faktor transkripsi nuklear NF- $\kappa$ B dan jalur MAPK. Defisiensi pada TNFR1 dapat menyebabkan gangguan dalam respon inflamasi, sementara defisiensi TNFR2 dapat mengakibatkan respon inflamasi yang kurang efektif.<sup>19</sup>



Gambar 2.1 Dua reseptor TNF- $\alpha$ , TNFR1 dan TNFR2

### 2.1.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar TNF- $\alpha$

Berikut adalah faktor yang dapat mempengaruhi kadar TNF- $\alpha$  dalam tubuh, yaitu:

- a. Infeksi bakteri, virus, atau parasit dapat merangsang produksi TNF- $\alpha$  oleh sel-sel imun dalam tubuh.
- b. Usia, jenis kelamin mempengaruhi produksi TNF- $\alpha$ .
- c. Stres fisik atau emosional dapat meningkatkan produksi TNF- $\alpha$ .  
Ini mungkin karena stres dapat merangsang sistem imun dan memicu produksi sitokin pro-inflamasi.
- d. Diet tinggi lemak dan gula dapat meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  dalam tubuh. Sebaliknya, pola hidup sehat seperti konsumsi buah, sayuran, dan serat dapat membantu menurunkan kadar TNF- $\alpha$ .
- e. Orang yang memiliki berat badan berlebih cenderung memiliki kadar TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan orang dengan berat badan normal. Ini disebabkan karena jaringan lemak dapat memproduksi dan melepaskan TNF- $\alpha$ .
- f. Beberapa penyakit autoimun, seperti rheumatoid arthritis dan lupus, dapat meningkatkan produksi TNF- $\alpha$ .
- g. Merokok dapat meningkatkan produksi TNF- $\alpha$ , yang mungkin berkontribusi pada peradangan dan kerusakan jaringan yang terkait dengan merokok<sup>37</sup>.

## **2.2 Luka**

### **2.2.2 Pengertian Luka**

Luka adalah rusaknya peran pelindung kulit yang disertai hilangnya jaringan epitel kulit dan atau jaringan lain sekitarnya disebabkan oleh berbagai faktor seperti mekanis, fisik, maupun kimia<sup>20</sup>. Luka adalah rusaknya mutu dari kesatuan pada jaringan kulit maupun struktur yang terdapat dibawah kulit baik lapisan kulit yang terpisah dari jaringan tersebut maupun lapisan kulit yang tidak terpisah dari struktur jaringannya<sup>21</sup>.

### **2.2.3 Luka Bakar**

Luka bakar adalah kerusakan pada jaringan kulit tubuh dengan atau tanpa struktur dibawahnya yang disebabkan oleh factor fisik, seperti paparan suhu panas, dingin, sinar ultraviolet, listrik, bahan kimia<sup>22</sup>.

### **2.2.4 Klasifikasi Luka Bakar**

Berikut adalah pengklasifikasian luka bakar berdasarkan tingkat keparahan dan kedalamannya, yang penting untuk penanganan dan prognosis pasien:.

1. Luka Bakar Superfisial (Epidermal Burn): Hanya mempengaruhi lapisan epidermis, biasanya akibat paparan sinar matahari berlebihan atau cedera ringan. Gejalanya meliputi kemerahan dan

nyeri, dengan proses penyembuhan yang melibatkan regenerasi epidermis.

2. Luka Bakar Dermal-Superfisial (Superficial Dermal Burn): Merusak epidermis dan lapisan dermis bagian atas, sering menimbulkan lepuh akibat pembengkakan. Gejala termasuk kemerahan dan nyeri yang intens, serta kerusakan pada sel-sel epidermis dan dermis.
3. Luka Bakar Mid-Dermal (Mid-Dermal Burns): Menyerang kedalaman antara luka bakar superfisial dan dalam, dengan gejala kerusakan pada pleksus dermal, trombosis kapiler, pembengkakan, dan pembentukan lepuh.
4. Luka Bakar Dalam (Deep Burns): Menghancurkan seluruh lapisan kulit, sering kali memerlukan waktu lama untuk penyembuhan dengan pembentukan jaringan parut signifikan. Proses penyembuhan dapat tertunda dengan epitelialisasi yang tidak terjadi secara alami.

Menurut Muttaqin dan Sari, klasifikasi luka bakar lainnya meliputi:

- a) Luka Bakar Derajat I: Kerusakan pada lapisan epidermis terluar tanpa lepuh. Gejala utama adalah nyeri dari iritasi ujung saraf, dengan penyembuhan biasanya dalam 3-4 hari tanpa jaringan parut.
- b) Luka Bakar Derajat II: Melibatkan epidermis dan sebagian dermis, disertai inflamasi dan pembentukan lepuh. Dasar luka

dapat berwarna merah atau pucat, dengan area epitel yang masih sehat.

- c) Luka Bakar Derajat III: Menembus seluruh dermis dan struktur kulit yang lebih dalam seperti folikel rambut dan kelenjar. Kulit yang terkena berwarna abu-abu atau coklat, keras, dan tidak sensitif, mungkin memerlukan eskarotomi.
- d) Luka Bakar Derajat IV: Menghancurkan otot, jaringan dalam, dan tulang, sering disebabkan oleh sengatan listrik yang menyebabkan robekan jaringan luas.

#### 2.2.5 Proses Penyembuhan Luka

Secara fisiologi proses penyembuhan luka atau *wound healing process* merupakan rangkaian peristiwa terjadi pada tubuh yang memiliki respon terhadap kerusakan terhadap integritas kulit melalui beberapa tahapan; inflamasi, proliferasi dan maturasi<sup>21</sup>.

Fibroblas adalah sel yang melakukan proses sintesis matriks ekstraseluler dan kolagen, fibroblas memiliki peranan utama dalam proses penyembuhan luka. Fibroblas berjumlah maksimal pada hari ke 7 setelah terjadi luka atau trauma, fibroblas merupakan sel paling dominan pada minggu pertama fase penyembuhan luka. Sintesis dan aktivasi fibroblas dilakukan oleh protein sekretori dan makrofag persetujuan matriks ekstraseluler baru dengan kolagen sebagai struktur persetujuan<sup>25</sup>.

Proses penyembuhan luka melalui empat fase utama: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Meskipun proses ini umumnya bersifat linier, luka dapat mengalami perkembangan yang bervariasi sepanjang tahapan tersebut atau ke arah perbaikan terhadap penyembuhan luka itu sendiri dan tergantung pada kondisi pasien baik pengaruh secara internal maupun secara eksternal.<sup>20</sup>

Berikut merupakan proses penyembuhan luka:

1) Fase Hemostasis

Fase penutupan luka melalui mekanisme pembekuan darah dikenal sebagai hemostasis. Proses ini dimulai segera setelah terjadinya kebocoran darah dari tubuh. Hemostasis melibatkan serangkaian langkah untuk menghentikan pendarahan, termasuk penyempitan pembuluh darah besar di lokasi luka, vasokonstriksi, pengendapan fibrin, serta pembentukan bekuan darah di area luka. Tahap awal dari hemostasis terjadi ketika pembuluh darah menyempit untuk mengurangi aliran darah<sup>21</sup>.

2) Fase Inflamasi

Fase inflamasi akan terjadi setelah luka dan berakhirnya fase inflamasi pada hari ke 3 sampai hari ke 4. Selama fase inflamasi terjadi maka sel-sel yang tidak normal dan telah rusak, disebabkan adanya patogen, dan adanya bakteri akan dikeluarkan dari area luka tersebut. Sel darah putih menjadi faktor pertumbuhan, nutrisi dan enzim akan membentuk suatu keadaan yaitu pembengkakan,

adanya rasa panas di sekitar area luka, adanya rasa nyeri dan terlihat adanya kemerahan selama tahap penyembuhan luka<sup>26</sup>.

### 3) Fase Proliferatif

Fase proliferasi berlangsung dari akhir fase inflamasi hingga sekitar tiga minggu berikutnya dan dikenal juga sebagai fase fibroplasia. Proses dalam fase ini meliputi:

- a. Angiogenesis: Ini adalah proses pembentukan pembuluh kapiler baru yang dipicu oleh TNF- $\alpha$ , bertujuan untuk menyediakan pasokan nutrisi dan oksigen ke area yang terluka.
- b. Granulasi: Proses ini ditandai dengan munculnya jaringan berwarna merah yang kaya akan pembuluh kapiler di dasar luka, yang dikenal sebagai jaringan granulasi. Sel fibroblas di area luka berkembang biak dan membentuk kolagen baru.
- c. Kontraksi: Pada tahap ini, tepi luka akan tertarik menuju pusat luka karena aktivitas miofibroblas, yang menyebabkan penyempitan luka. Proses ini kemungkinan dipengaruhi oleh TGF- $\beta$
- d. Re-epitelisasi: Pada tahap ini, terjadi pembentukan lapisan epitel baru yang menutupi permukaan luka.<sup>27</sup>

### 4) Fase Maturasi / Pematangan

Fase maturasi adalah periode di mana kolagen yang awalnya berjenis tipe III diubah menjadi tipe I, dan luka menutup sepenuhnya. Fase ini

adalah bagian dari proses penyembuhan luka yang mengikuti fase proliferasi dan berlangsung selama beberapa bulan. Pada tahap ini, terjadi beberapa perubahan penting dalam penyembuhan luka. Kolagen, yang merupakan protein kunci dalam proses perbaikan, terus ditambahkan untuk memperkuat dan memperbaiki area yang terluka. Selain itu, sel-sel radang dari fase sebelumnya dihilangkan untuk membersihkan luka dan mempersiapkan perbaikan lebih lanjut. Kapiler baru yang terbentuk selama fase proliferasi akan ditutup dan diserap kembali, menyempurnakan proses penyembuhan. Kolagen yang berlebihan, yang bisa menyebabkan jaringan parut tebal, juga dipecah untuk mengurangi kekakuan. Selama fase ini, jaringan parut yang awalnya merah dan tebal akan menjadi lebih pucat dan tipis. Pengerutan maksimum pada luka terjadi, sehingga luka menyusut dan mengecil. Meskipun jaringan parut mengalami perbaikan, kekuatan tariknya hanya mencapai sekitar 80% dari kekuatan kulit yang normal, menunjukkan bahwa jaringan parut tidak pernah sepenuhnya sekuat kulit yang sehat.<sup>28</sup>

## **2.3 Kunyit (*Curcuma longa* L.)**

### **2.3.1 Morfologi Kunyit (*Curcuma longa* L.)**

Kunyit (*Curcuma longa* Linn) adalah tanaman rempah yang berasal dari Asia Tenggara dan dikenal luas dalam berbagai aplikasi, termasuk sebagai bumbu masakan, bahan obat, dan produk perawatan

kulit. Tanaman ini termasuk dalam keluarga jahe-jahean (Zingiberaceae) dan memiliki nama lokal yang berbeda-beda, seperti kurkuma, kunyit, turmeric, kunir, dan koneng, tergantung pada daerahnya. Kunyit tumbuh sebagai semak dengan tinggi sekitar 70 cm, memiliki batang semu berwarna hijau kekuningan, dan membentuk rimpang yang penting baik secara kuliner maupun medis.

Daun kunyit memanjang dengan tepi rata dan permukaan agak kasar, serta bunga yang berbentuk kerucut dengan warna putih atau kuning muda. Rimpang kunyit, bagian yang paling banyak dimanfaatkan, terdiri dari rimpang induk dan tunas yang membentuk cabang di dalam tanah. Rimpang ini memiliki kulit berwarna jingga kecoklatan dan daging berwarna jingga kekuningan, serta memiliki bau khas yang pahit dan pedas. Rimpang tua, yang lebih sering digunakan sebagai obat, memiliki ketebalan lebih besar dibandingkan rimpang muda dan membentuk rumpun dengan ukuran yang cukup besar<sup>29,30</sup>.

Menurut Yuniati dkk (2001), klasifikasi kunyit adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi: *Spermatophita*

Subdivisi: *Angiospermae*

Kelas: *Monocotyledonae*

Ordo: *Zingiberales*

Famili: *Zingiberaceae*

Genus: *Curcuma*

Spesies: *Curcuma longa* Linn.

Rahardjo dan Rostiana menguraikan tentang tanaman kunyit dengan fokus pada ciri-ciri fisiknya serta cara penilaian kualitas rimpangnya. Kunyit merupakan tanaman semak dengan batang semu yang tegak, tumbuh hingga sekitar 70 cm, dan memiliki daun berbentuk lanset memanjang berwarna hijau pucat. Rimpang kunyit, yang merupakan bagian utama tanaman ini, tumbuh merayap di bawah tanah dengan kulit coklat bersisik, sementara bagian dalamnya berwarna kuning saat dipotong. Rimpang ini berbentuk elips, dengan ukuran 5-8 cm dan ketebalan 1,5 cm. Kualitas rimpang dinilai berdasarkan beberapa aspek, termasuk kehalusan permukaan, kekerasan, warna bagian dalam, serta rasa, aroma, dan kadar air yang terkandung di dalamnya. Faktor-faktor ini penting dalam menentukan nilai dan kegunaan rimpang kunyit untuk berbagai aplikasi <sup>29</sup>.



**Gambar 2.2 Rimpang kunyit**

Rimpang kunyit mengandung beberapa senyawa aktif penting, di antaranya minyak atsiri dan curcumin. Curcumin, yang merupakan salah satu komponen utama kunyit, memiliki karakteristik kimia yang spesifik; ia tidak mudah menguap ketika dipanaskan, sehingga stabil dalam proses pemanasan. Selain itu, curcumin tidak larut dalam air, namun dapat larut dalam larutan alkali, serta memiliki kelarutan yang relatif baik dalam eter dan asam asetat pekat. Karakteristik ini menentukan bagaimana curcumin dapat diekstraksi dan dimanfaatkan dalam berbagai aplikasi, baik dalam industri makanan, obat-obatan, maupun perawatan kulit

### **2.3.2 Kandungan Kunyit (*Curcuma longa L.*)**

Berikut adalah kandungan zat kimia yang terdapat dalam rimpang kunyit:

- a. *Curcumin*, *dihydrocurcumin*, *desmetoxicurcumin* dan *bisdesmetoxicurcumin* adalah senyawa diarilheptanoid 3-4% yang merupakan zat warna pada kunyit

- b. Minyak Atsiri: Terdapat dalam jumlah 2-5% dan terdiri dari seskuiterpen serta turmeron, yang merupakan turunan dari fenilpropan.
- c. Karbohidrat dan Polifenol: Mengandung arabinosa, fruktosa, glukosa, pati, tanin, dan dammar, yang mendukung berbagai fungsi biologis dan sifat kimia kunyit.
- d. Mineral: Kunyit mengandung berbagai mineral seperti magnesium, besi, mangan, kalsium, natrium, kalium, timbal, seng, kobalt, aluminium, dan bismut.
- e. Komponen Nutrisi: Memiliki lemak 1-3%, karbohidrat 3%, protein 30%, pati 8%, dan vitamin C sekitar 45-55%.

Curcumin dan minyak atsiri merupakan zat utama dalam kunyit yang dikenal memiliki berbagai manfaat terapeutik, termasuk untuk mengatasi hepatitis, gangguan pencernaan, diabetes, tifus, usus buntu, disentri, nyeri perut, masalah haid, memperlancar ASI, amandel, berak lendir, dan morbili. Kunyit memiliki sifat antioksidan, antimikroba, antikolesterol, anti-HIV, antitumor, anti-invasi, dan anti-arthritis rheumatoid. Selain itu, kunyit dapat digunakan dalam bentuk ekstrak, minyak, pati, serta dalam produk makanan, minuman, dan kosmetika<sup>31</sup>.

### **2.3.3 Manfaat Kunyit**

Kunyit berperan sebagai zat anti-inflamasi dengan cara menghambat aktivasi Nuclear Factor kappa Beta (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B adalah kumpulan protein yang mengendalikan transkripsi DNA dan

berperan dalam reaksi sel terhadap berbagai rangsangan seperti sitokin, stres, radikal bebas, serta patogen seperti bakteri dan virus. Dalam kondisi normal, NF-kB berada di dalam sitoplasma dalam keadaan tidak aktif, terikat pada protein penghambat IκB. Ketika sel menerima rangsangan, IκB mengalami fosforilasi, yang menyebabkan NF-kB terlepas dan bergerak ke inti sel untuk memicu ekspresi gen yang terkait dengan peradangan. Kunyit dapat menghambat proses ini dengan mencegah pelepasan NF-kB dari IκB, sehingga mengurangi aktivasi NF-kB dan menurunkan respons inflamasi<sup>32</sup>.

Selain efek anti-inflamasinya, kunyit juga memiliki aktivitas antioksidan berkat kandungan senyawa fenoliknya. Senyawa fenolik, termasuk curcumin yang merupakan komponen utama kunyit, memiliki atom hidrogen yang berfungsi sebagai agen penangkap radikal bebas. Curcumin mengandung gugus hidroksi fenolik dan β-diketon, yang sangat efektif dalam menangkal radikal bebas. Gugus hidroksi fenolik bertindak pada fase awal mekanisme antioksidatif dengan menangkap radikal bebas, sedangkan gugus β-diketon berperan pada fase berikutnya. Dengan dua gugus fenolik, satu molekul curcumin dapat menetralkan dua radikal bebas, sehingga melindungi sel, protein, dan lemak dari kerusakan oksidatif<sup>33</sup>. Antioksidan didapatkan dengan cara

a. Eksogen

Antioksidan Eksogen: Didapat dari makanan dan minuman, seperti vitamin C, vitamin E, dan kunyit

b. Endogen

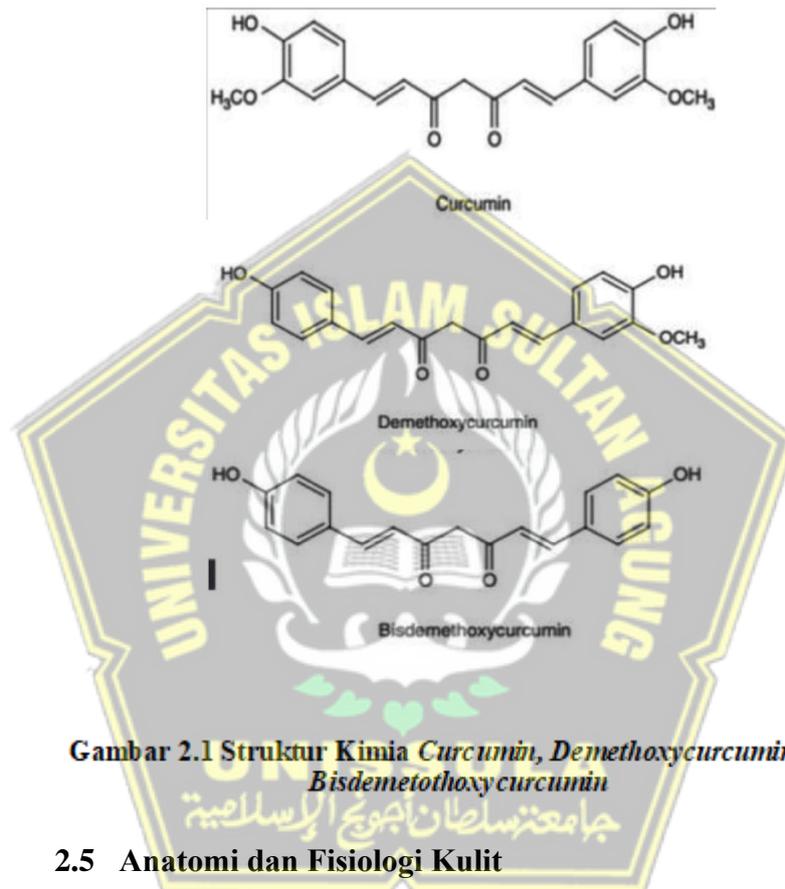
Antioksidan Endogen: Diproduksi oleh tubuh, seperti enzim Superoksida Dismutase, Glutation Peroksidase, dan katalase<sup>34</sup>.

#### 2.4 Curcumin

*Curcumin* merupakan senyawa polifenol yang diekstrak dari rimpang kunyit (*Curcuma longa Linn*) yang memiliki efek sebagai anti oksidatif, anti inflamasi, anti karsinogenik dan efek gastropotektif. Berbagai efeknya terhadap kesehatan telah ditunjukkan secara in vitro dan in vivo seperti anti kanker<sup>35</sup>, kesehatan kardiovaskular<sup>36</sup>, penyembuhan luka<sup>37</sup>, anti- peradangan<sup>38</sup> dan pengobatan penyakit neurodegeneratif dan kulit<sup>39</sup>.

*Curcumin* Curcumin adalah polifenol lipofilik yang tidak larut dalam air tetapi larut dalam lemak dan stabil pada kondisi pH asam seperti yang ditemukan di lambung. Meskipun curcumin merupakan komponen utama dari *Curcuma longa*, penelitian oleh Deb et al. dan Jurenka menunjukkan bahwa tanaman ini juga mengandung berbagai senyawa lain seperti alkaloid, flavonoid, tanin, karbohidrat, protein, dan resin. Namun, *Curcuma longa* tidak mengandung glikosida dan sterol, tetapi mengandung minyak atsiri yang berkontribusi pada sifat farmakologisnya. Selain curcumin, *Curcuma longa* mengandung tiga jenis curcuminoid utama: curcumin, demethoxycurcumin, dan bisdemethoxycurcumin. Curcumin, sebagai senyawa diferuloylmethane,

memberikan warna kuning khas pada rizoma *Curcuma longa*. Senyawa ini larut dalam pelarut organik seperti etanol, alkali, keton, asam asetat, dan kloroform, tetapi tidak larut dalam air, yang mempengaruhi cara penggunaannya dalam formulasi farmasi dan produk kesehatan.



Gambar 2.1 Struktur Kimia *Curcumin*, *Demethoxycurcumin* dan *Bisdemethoxycurcumin*

## 2.5 Anatomi dan Fisiologi Kulit

### 2.5.1 Definisi Kulit

Kulit adalah organ terluas pada tubuh manusia yang berfungsi sebagai pelindung bagian luar tubuh, baik dari dampak fisik maupun kimia, mencegah keluarnya air dari tubuh yang berlebih dan terlibat dalam pengaturan suhu. Luas permukaan kulit manusia dewasa kira-kira 1.5m<sup>2</sup> dengan berat kurang lebih 15% dari total berat badan. Struktur dari kulit juga sangat kompleks dan bervariasi karena

dipengaruhi dengan kondisi tertentu seperti iklim, umur, jenis kelamin, ras, dan juga bergantung pada fungsinya pada tubuh. Warna kulit juga berbeda-beda, dari kulit berwarna putih (*fair skin*), pirang dan hitam. Warna tiap bagian tubuh pun berbeda, seperti warna pada telapak tangan dan pada daerah genitalia. Ketebalan kulit pun bervariasi, dimana pada daerah muka berbeda ketebalannya dengan badan dan telapak tangan serta kaki<sup>44</sup>.

### 2.5.2 Histologi Kulit

Kulit terbentuk oleh dua struktur yaitu, lapisan luar disebut epidermis terdiri dari sel-sel epitel dan lapisan dalam disebut dermis terdiri dari lapisan jaringan ikat<sup>45 46</sup>.

#### a. Epidermis

Epidermis adalah penyusun kulit bagian luar yang dibentuk oleh epitel berlapis bertanduk, mengandung sel melanosit, langerhans dan lempeng merkel. Ketebalan bagian ini bervariasi sesuai dengan letaknya pada bagian tubuh. Tebal dari epidermis kurang lebih 5% dari seluruh tebalnya kulit. Epidermis terdiri dari 5 lapisan yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale (stratum Germinatum) yang tersusun dari paling luar menuju kedalam paling dalam<sup>47</sup>.

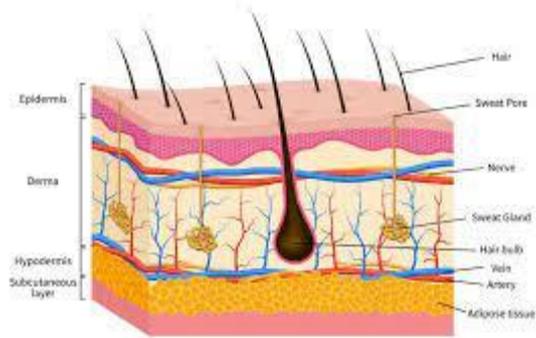
#### b. Dermis

Dermis disusun oleh berbagai bentuk sel dan kondisi. Pembentuk utama lapisan dermis adalah serabut kolagen dan elastin. Seiring

bertambahnya usia, serat kolagen akan semakin tebal dan penurunan serat kolagen dan peningkatan serta penebalan pada serabut elastin. Kandungan elastin di kulit manusia bertambah hingga 5 kali dari lahir sampai dewasa. Pada usia lanjut kolagen akan bersilangan dalam jumlah yang banyak dan serabut jumlah elastin akan menurun mengakibatkan kelenturan dari kulit akan berkurang sehingga kulit tampak lebih berkeriput<sup>46</sup>.

c. Subkutan

Lapisan subkutan, terletak di bawah dermis, terutama terdiri dari jaringan lemak yang berfungsi sebagai penghubung antara kulit dan jaringan yang lebih dalam. Ketebalan dan distribusi lapisan ini bervariasi tergantung pada lokasi tubuh dan status nutrisi individu. Selain peran strukturalnya, lapisan subkutan juga berperan dalam suplai darah ke dermis, yang penting untuk proses regenerasi epidermis.<sup>45</sup> Di dalam dermis, struktur anatomi termasuk folikel rambut, papilla rambut, kelenjar sebaceous, kelenjar keringat, otot arrector pili, serta ujung saraf dan pembuluh darah, bersama dengan serabut lemak, yang kesemuanya mendukung fungsi integumen dan respons sensorik kulit<sup>46</sup>.



**Gambar 2.3 Struktur Kulit**



**Gambar 2. Histologi Kulit**  
(Sumber: Mescher, 2013)

**Gambar 2.4 Histologi Kulit**

### 2.5.3 Fisiologi Kulit

Fungsi utama kulit adalah proteksi, ekskresi, absorpsi, prespsi, termoregulasi, pembentukan pigmen, pembentukan vitamin D dan keratinasi<sup>48</sup>.

#### a. Fungsi Perlindungan

Kulit berfungsi sebagai penghalang utama terhadap berbagai ancaman eksternal, seperti radiasi ultraviolet dan potensi infeksi

dari bakteri atau jamur. Struktur kulit, yang meliputi lapisan lemak, ketebalan kulit, serta jaringan penunjang, memberikan perlindungan mekanis dan fisik. Selain itu, melanosit di lapisan kulit berperan dalam melindungi dari sinar matahari dengan meningkatkan produksi pigmen melanin. Kulit juga memiliki lapisan asam yang terbentuk dari keringat dan sebum, yang menjaga pH kulit antara 5 hingga 6,5, dan berfungsi sebagai pertahanan kimia terhadap patogen.<sup>49</sup>

b. Fungsi Penyerapan

Kulit memiliki kapasitas terbatas untuk menyerap air, larutan, dan zat padat, dengan penyerapan yang lebih mudah terjadi pada cairan yang telah menguap dan zat yang larut dalam lemak. Kemampuan kulit untuk menyerap oksigen, karbon dioksida, dan uap air dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti ketebalan kulit, tingkat hidrasi, kelembaban, dan kondisi metabolisme tubuh. Penyerapan utama berlangsung melalui celah-celah antar sel di epidermis dan juga dapat melalui saluran kelenjar, dengan penyerapan yang lebih dominan terjadi pada sel-sel epidermis dibandingkan saluran kelenjar.

c. Fungsi Ekskresi

Kelenjar kulit berperan dalam mengeluarkan produk sisa metabolisme tubuh seperti garam, urea, asam urat, dan amonia.

Kelenjar sebaceous pada janin, yang dipengaruhi oleh hormon androgen dari ibu, menghasilkan sebum yang melumasi kulit dan mengurangi penguapan air, sehingga menjaga kelembapan kulit<sup>48</sup>.

d. Fungsi Persepsi

Kulit memiliki berbagai ujung saraf sensorik yang tersebar di lapisan dermis dan subkutis, yang memungkinkan deteksi rangsangan seperti panas, dingin, dan tekanan. Ujung saraf Ruffini di dermis dan subkutis sensitif terhadap panas, sementara ujung saraf Krause mendeteksi dingin. Ujung saraf Meissner di papila dermis merespons sentuhan, sedangkan ujung saraf Merkel di epidermis berperan dalam perabaan. Reseptor untuk tekanan terletak pada ujung saraf Pacini di dermis<sup>48</sup>.

e. Fungsi Termoregulasi

Kulit berfungsi sebagai pengatur suhu melalui mekanisme pengeluaran keringat dan pengaturan aliran darah. Banyaknya pembuluh darah di kulit memastikan pasokan nutrisi yang memadai, dan tekanan darah dalam pembuluh kulit dipengaruhi oleh saraf simpatis atau asetilkolin. Bayi baru lahir, pembuluh darah belum sepenuhnya berkembang, menyebabkan kulit tampak lebih berisi cairan<sup>49</sup>.

f. Fungsi Pembentukan

Pigmentasi kulit diatur oleh sel melanosit yang berada di lapisan basal dan berasal dari ujung saraf. Perbandingan antara sel basal

dan melanosit adalah 10:1, dan jumlah serta aktivitas melanosit mempengaruhi warna kulit. Melanosit memproduksi melanosom dengan bantuan enzim dan ion tertentu, dan pigmen ini disebarkan ke epidermis. Selain pigmen, warna kulit juga dipengaruhi oleh ketebalan kulit, oksidasi hemoglobin, dan karoten<sup>48</sup>.

g. Fungsi Keratinisasi

Dalam epidermis, keratinisasi melibatkan tiga jenis sel utama: sel Langerhans, melanosit, dan keratinosit. Proses dimulai dengan mitosis sel basal, diikuti dengan migrasi dan perubahan struktur sel menjadi sel spinosum dan granulosum, hingga akhirnya menjadi sel tanduk. Proses ini berlangsung dalam 14-21 hari dan berfungsi untuk membentuk lapisan pelindung yang melindungi kulit dari infeksi fisik dan fisiologis<sup>48</sup>.

h. Fungsi Pembentukan Vitamin D

Vitamin D dibentuk di kulit melalui konversi 7-dihidroksikoleserol dengan bantuan cahaya matahari. Namun, asupan vitamin D melalui diet masih diperlukan untuk memenuhi kebutuhan tubuh secara keseluruhan, karena pembentukan vitamin D dari kulit saja tidak cukup<sup>48</sup>.

## **2.6 Photoaging**

### **2.6.1 Definisi Photoaging**

Penuaan kulit adalah perubahan pada kulit yang ditandai melalui perubahan histologis dan morfologis secara terus menerus dan tidak dapat dihindari akibat pengaruh faktor intrinsik dan ekstrinsik<sup>50</sup>. Secara klinis, penuaan akibat faktor intrinsik akan tampak kering dan pucat dengan kerutan halus dan kulit yang kendur; sedangkan kulit yang mengalami photoaging akan terlihat lebih gelap, lebih kasar, dan sering muncul bintik-bintik. Penuaan intrinsik mencakup serangkaian perubahan fisiologis bertahap dan dipengaruhi oleh genetik dan hormonal. Selain itu, penuaan ekstrinsik, disebut juga *photoaging*, yaitu adanya perubahan fungsional dan struktural yang disebabkan oleh paparan sinar matahari yang terus-menerus pada kulit<sup>51</sup>.

### **2.6.2 Epidemiologi Photoaging**

Photoaging memiliki prevalensi yang lebih tinggi pada kulit dengan tipe IV dibandingkan dengan tipe lainnya. Derajat keparahan juga semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Seseorang dengan usia 55-60 tahun mendominasi kerusakan kulit derajat berat (25,3%) pada Wanita. Pola yang sama juga diamati pada pria dengan kerusakan kulit derajat berat sebanyak 20,8%.(35) Berdasarkan sebaran geografi, seseorang yang hidup lebih dekat dengan ekuator dan tingkat paparan sinar UV yang lebih tinggi mengalami photoaging beberapa tahun lebih cepat.<sup>36</sup> Penelitian penuaan dini pada remaja usia

18-21 tahun di Jakarta dengan melibatkan 158 sampel menyatakan bahwa sebesar 78 orang mengalami penuaan dini.<sup>52</sup>

### 2.6.3 Patogenesis *Photoaging*

Sinar UV dapat dibagi atas UVA, UVB, dan UVC berdasarkan sifat elektrofisikanya. UVC memiliki panjang gelombang yang paling pendek (100-280 nm) dan energi terbesar di antara ketiganya. UVA memiliki panjang gelombang yang paling panjang (315-400 nm) namun, memiliki energi terlemah. Sementara itu, UVB memiliki karakteristik diantara UVA dan UVC. Setiap komponen dari UV memberikan efek yang berbeda pada sel, jaringan, dan molekul<sup>53</sup>. UVB hanya membentuk 5% dari radiasi UV yang mencapai bumi dan memiliki daya penetrasi kulit yang rendah (lapisan superfisial kulit hingga lapisan basalis epidermis). UVA membentuk 95% dari radiasi UV dan lebih mempenetrasi kulit (penetrasi mencapai dermis) sehingga menjadi penyebab utama photoaging. Sinar UVC tidak dapat menembus lapisan ozon dan ini merupakan hal yang menguntungkan karena sinar UVC mampu membunuh organisme uniseluler pada saat terpapar.<sup>54</sup>

Efek utama dari paparan radiasi UV yang akut maupun kronik adalah kerusakan DNA, inflamasi, dan immunosupresi yang disebabkan oleh produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) baik secara langsung atau tidak langsung<sup>55</sup>. Struktur integritas kulit diatur oleh kolagen. Penuaan berhubungan dengan perubahan struktur kolagen. TGF- $\beta$

adalah sitokin yang mengatur produksi kolagen dan AP-1 adalah faktor transkripsi yang berperan dalam degradasi kolagen<sup>56</sup>.

Radiasi sinar UV mengakibatkan terjadinya beberapa perubahan, diantaranya pembentukan reactive oxygen species (ROS), stimulasi sitokin (akan bertindak melalui jalur *Nuclear Factor-κB* (NF-κB) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan penurunan TGF-Beta. Melalui jalur NF-κB, TNF-α akan distimulasi dan mengaktifasi faktor transkripsi nukleus *activator protein-1* (AP-1). AP-1 akan menyebabkan peningkatan kadar *matrix metalloproteinase* (MMP) yang akan bertanggung jawab dalam degradasi kolagen pada kulit. Selain itu, penurunan kadar TGF-β juga akan memperparah kerusakan kolagen melalui sintesis kolagen yang terhambat<sup>57</sup>. MMP merupakan suatu enzim zinc-dependent endopeptidase, juga disebut matrixins atau kolagenase, yang berperan dalam merombak matriks ekstraseluler. Beberapa grup dari MMP adalah kolagenase, gelatinase, dan stromelysin. Kolagenase berperan dalam merombak kolagen interstisial (kolagen), dengan MMP-1 sebagai MMP yang paling dominan. Gelatinase, utamanya MMP-2 dan MMP-9, mendegradasi kolagen membrane basalis dan denaturasi kolagen struktural. Stromelysin (MMP-3, MMP-10, MMP-11, dan MMP-19) mendegradasi kolagen membrane basalis, proteoglikan, dan matriks glikoprotein.<sup>57</sup>

#### 2.6.4 Diagnosis *Photoaging*

Penegakan diagnosis *photoaging* dapat dilakukan melalui pengamatan klinis tanpa menggunakan teknik invasif<sup>58</sup>. Tampilan klinis antara penuaan akibat faktor intrinsik dan ekstrinsik dapat muncul saling bertumpang tindih, namun perbedaan diantara keduanya masih dapat dibedakan. Kerutan halus, *xerosis*, *pruritus*, dan meningkatnya kerapuhan kulit merupakan karakteristik dari penuaan akibat faktor intrinsik. Di sisi lain, penuaan akibat faktor ekstrinsik (*photoaging*) akan bermanifestasi sebagai kerutan yang halus dan kasar, kulit terasa kasar, kusam, telangiektaksis, dan pigmentasi kecoklatan berbintik<sup>4</sup>.

Pengamatan histologis terhadap jaringan kulit dianggap sebagai gold standard dalam mendiagnosis *photoaging*<sup>58</sup>. Penuaan ekstrinsik dan ekstrinsik memiliki beberapa perbedaan secara histopatologi. Secara umum, gambaran perbedaan histopatologi antara seseorang usia 21-30 tahun dan 81-90 tahun pada kulit yang terpapar matahari atau tidak<sup>58</sup>.

Penuaan secara ekstrinsik (*photoaging*) memberikan tampilan yang lebih dramatis dibandingkan penuaan secara intrinsik. Pada *photoaging*, terjadi peningkatan jumlah sel yang dapat dijumpai pada dermis seperti, peningkatan jumlah sel mast, histiosit, dan fibroblas. Selain itu, paparan sinar matahari juga akan mempengaruhi kolagen

dan elastin. Perubahan utama yang terjadi sebagai akibat *photoaging* adalah elastosis. *Elastosis* menyebabkan kulit menjadi kasar dan kehilangan elastisitas. *Elastosis* juga merupakan penyebab utama dari kerutan kulit. *Elastosis* dijumpai di dermis sebagai deposit basofil padat yang homogen dan meluas ke seluruh dermis. Perubahan pada vaskular kulit akibat paparan sinar matahari menyebabkan pembuluh darah menjadi berdilatasi dan berliku liku dengan membran hialin yang menebal. Hal ini menyebabkan pembuluh darah menjadi rapuh dan mudah terjadi perdarahan, purpura, dan lebam. Perubahan vaskular lainnya yang dapat diamati adalah munculnya telangiectasis<sup>59</sup>.

#### **2.6.5 Tatalaksana *Photoaging***

Tatalaksana terkini dari *photoaging* adalah tatalaksana yang mampu memperbaiki matrik ekstraseluler. Untuk mendapat hasil yang efektif, maka target terapi dari *photoaging* adalah metabolisme sel, autofagi, dan pembaruan sel dan produksi matriks ekstraseluler baru. Secara teori, hal tersebut dapat diperoleh dengan memberikan dukungan metabolik dan struktural kepada sel (seperti pemberian asam hialuronat, asam amino spesifik, dan antioksidan). Dikarenakan penurunan sintesis kolagen seiring dengan penambahan usia dan memberikan dampak terhadap penampilan kulit, terapi *anti-aging* haruslah memiliki kemampuan untuk meningkatkan kualitas dan kuantitas serat kolagen. Terapi yang dapat diberikan berupa penggunaan produk kosmetik spesifik yang mampu menstimulasi

produksi kolagen (vitamin C, peptida, dan retinol), suplemen makanan yang mengandung asam amino spesifik atau senyawa yang mampu menstimulasi aktivitas fibroblast.<sup>60</sup>

### **2.6.6 Dampak Sinar UV**

Sinar matahari atau ultraviolet memiliki peran penting bagi manusia, dapat membantu sintesis vitamin D dan membunuh bakteri. Akan tetapi, paparan sinar UV yang berlebihan dan terus-menerus dapat berdampak negatif. Bagi manusia terdapat beberapa dampak sinar UV:

a. Kemerahan pada Kulit

Paparan sinar UV-B dapat menyebabkan kemerahan pada kulit, dan jika terpapar terus-menerus, dapat menyebabkan sensasi terbakar serta merusak lapisan kulit lebih dalam.

b. Katarak

Paparan sinar UV dapat mempercepat terbentuknya katarak yang membuat penglihatan menjadi kabur.

c. Kehilangan Elastisitas Kulit

Sinar UV-A dapat mengurangi kekencangan kulit dan memicu kerutan, karena sinar ini menembus lapisan dermis dan merusak sel-sel di dalamnya.

d. Kanker Kulit

Sinar UV dapat merusak sel-sel kulit dan perubahan patologis dari sel kulit.

## 2.7 Hubungan Ekstrak Etanol Kunyit dengan TNF $\alpha$ dan Luas Lesi Luka

Radiasi UVB akut dapat memicu respons inflamasi akut pada kulit dengan merangsang sekresi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dari keratinosit. Ini terjadi karena radiasi UVB akut meningkatkan akumulasi ROS dan kerusakan DNA dalam keratinosit, yang kemudian mengaktifkan jalur sinyal *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B) yang bertanggung jawab atas pelepasan sitokin<sup>38</sup>.

TNF- $\alpha$  dapat merangsang produksi dan pelepasan berbagai sitokin lainnya, yang berkontribusi pada respons inflamasi dan imun. Selain itu, TNF- $\alpha$  juga dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi keratinosit, serta produksi enzim yang merusak matriks ekstraselular, seperti *metalloproteinase matriks*.

Dalam konteks kerusakan kulit akibat radiasi UVB akut, TNF- $\alpha$  berperan dalam merangsang respons inflamasi. Radiasi UVB akut dapat merangsang sekresi TNF- $\alpha$  dari keratinosit, yang kemudian berkontribusi pada peradangan dan kerusakan kulit<sup>38</sup>. *Curcumin* memiliki berbagai efek yang baik bagi tubuh, seperti anti-inflamasi, anti-oksidatif, anti-tumor, efek hipoglikemik, hepatoprotektif dan antiplatelet. *Curcumin* telah terbukti memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat aktivitas pensinyalan I $\kappa$ B kinase sehingga menonaktifkan jalur sinyal NF- $\kappa$ B. Pada keadaan patologis, mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , COX-2 dan NF- $\kappa$ B sangat berperan dalam proses inflamasi. *Curcumin* berperan untuk *downregulation* TNF- $\alpha$  dengan memutuskan sinyal yang memediasi TNF- $\alpha$  dan menekan aktivasi NF- $\kappa$ B.

*Curcumin* juga berefek menekan COX-2 mRNA sehingga terjadi penurunan COX-2<sup>61 62</sup>. *Curcumin* juga berperan dalam merekrut makrofag M2 ke dalam jaringan adiposa sehingga terjadi peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi sehingga dapat memperpendek fase inflamasi<sup>67</sup>.

Selain itu, *curcumin* juga memiliki efek sebagai antioksidan dan berkontribusi pada proses penyembuhan luka. Selama hemostasis, senyawa polifenol *curcumin*, bersama dengan turunannya seperti *demethoxycurcumin* dan *bis-demethoxycurcumin*, dapat meningkatkan pelepasan faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$ , FGF, PDGF dan EGF oleh *platelet*. *Curcumin* juga menghambat ROS dan menurunkan jumlah radikal bebas seperti superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) untuk memperpendek fase inflamasi dan mencegah kerusakan jaringan,

*Curcumin* memiliki beberapa manfaat penting dalam proses penyembuhan luka. Pertama, *curcumin* dapat mengurangi aktivitas enzim Cyclooxygenase (COX), yang menghambat perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Ini mengurangi peradangan dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Dengan menurunkan faktor-faktor yang menyebabkan peradangan, *curcumin* juga mengurangi aktivasi dan perlekatan sel-sel neutrofil, yang membantu memperpendek fase peradangan. Saat fase penyembuhan berlanjut ke fase proliferasi, *curcumin* meningkatkan produksi berbagai faktor pertumbuhan seperti PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, EGF, dan VEGF oleh sel-sel makrofag dan sel-sel endotel. Peningkatan faktor-faktor ini mendukung proses penyembuhan luka dengan mempercepat migrasi sel-sel

penting seperti keratinosit dan makrofag, mempercepat pembentukan sel-sel baru, meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru, serta meningkatkan produksi kolagen dan jaringan granulasi. Semua ini membantu kontraksi luka dan mempercepat proses penyembuhan secara keseluruhan<sup>67,68</sup>.



## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

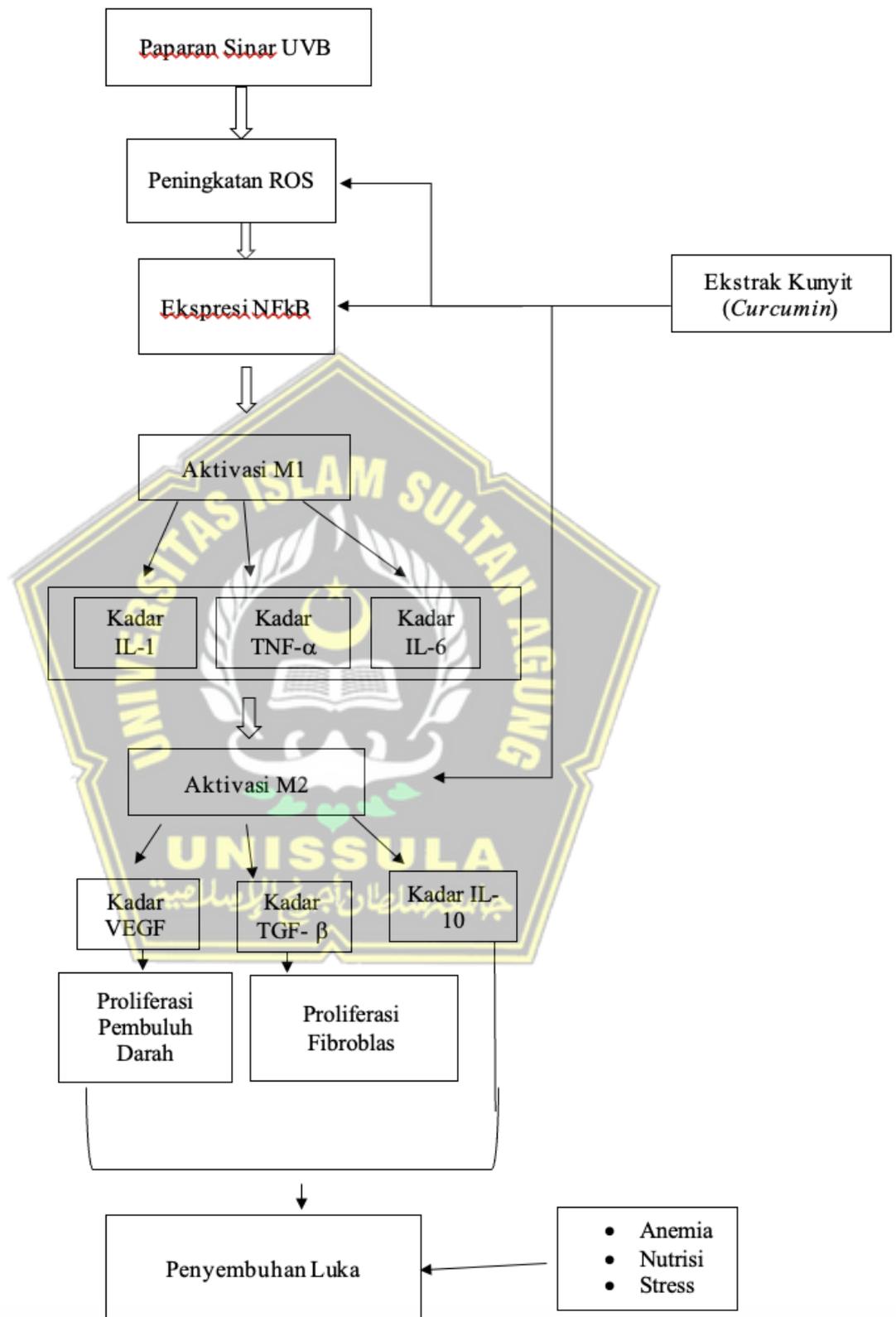
#### 3.1 Kerangka Teori

Radiasi UVB akut dapat memicu respons inflamasi akut pada kulit dengan merangsang sekresi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dari keratinosit. Ini terjadi karena radiasi UVB akut meningkatkan akumulasi ROS dan kerusakan DNA dalam keratinosit, yang kemudian mengaktifkan jalur sinyal *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B) yang bertanggung jawab atas pelepasan sitokin<sup>38</sup>. Makrofag menjadi cepat diaktifkan dan mengeluarkan sejumlah besar sitokin dan kemokin. Di bawah kondisi patofisiologis yang berbeda, makrofag yang diaktifkan mampu berdiferensiasi menjadi keadaan fenotipik yang berbeda, termasuk makrofag yang diaktifkan secara klasik (M1) dan makrofag yang diaktifkan secara alternatif (M2). Makrofag M1 ditandai oleh produksi sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  dan kemokin, yang terlibat dalam berbagai proses inflamasi.<sup>53</sup>

*Curcuma longa* Linn. bermanfaat untuk mengurangi luas lesi luka dan mempercepat penyembuhan luka yang prospektif. *Curcumin* menghambat ROS dengan menurunkan jumlah radikal bebas seperti superoksida ( $O_2^-$ ) untuk memperpendek fase inflamasi mencegah kerusakan jaringan, *Curcumin* juga dapat menghambat aktivasi monosit sehingga terjadi penurunan sekresi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan IL-8 serta merekrut makrofag M2 ke dalam jaringan adiposa sehingga meningkatkan produksi

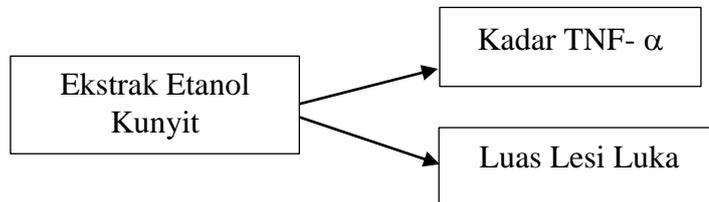
sitokin anti inflamasi yang penting untuk respon inflamasi. *Curcumin* juga mengurangi peradangan yang disebabkan oleh aktivasi jalur NF- $\kappa$ B<sup>68</sup>.

Curcumin juga membantu penyembuhan luka dengan beberapa cara. Pertama, curcumin menurunkan aktivitas enzim Cyclooxygenase (COX), yang menghambat konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Ini membantu memperbaiki sirkulasi darah dan mengurangi peradangan dengan menurunkan produksi zat-zat inflamasi dan mengurangi aktivitas serta perlekatan sel-sel neutrofil. Saat luka memasuki fase penyembuhan yang lebih dalam, curcumin meningkatkan produksi berbagai faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$ , VEGF, EGF, FGF, dan PDGF oleh sel-sel makrofag dan sel-sel endotel. Peningkatan faktor-faktor ini membantu proses penyembuhan dengan mempercepat pembentukan sel-sel baru, produksi kolagen, dan pembentukan pembuluh darah baru. Selain itu, curcumin juga mempercepat perbaikan jaringan dengan meningkatkan migrasi berbagai jenis sel, seperti fibroblas dan keratinosit, serta memperbaiki struktur jaringan dan mempercepat kontraksi luka selama fase penyembuhan<sup>67</sup>.



Gambar 3.1 Kerangka Teori

### 3.2 Kerangka Konsep



**Gambar 3.2 Kerangka Konsep**

### 3.3 Hipotesis

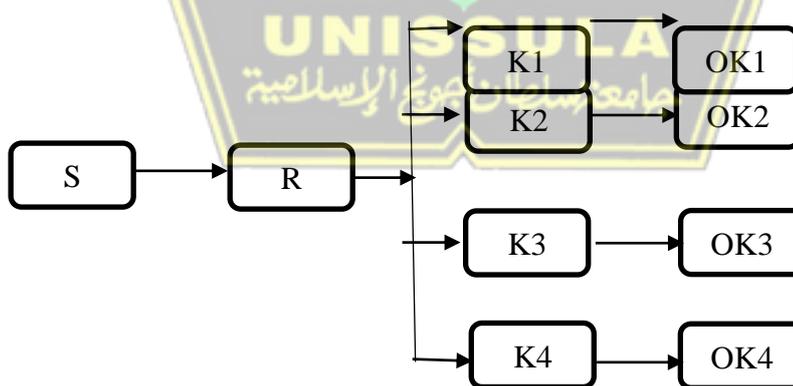
1. Efek Dosis Ekstrak Etanol Kunyit terhadap TNF- $\alpha$ : Ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB yang diberikan secara oral mempengaruhi kadar TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B.
2. Pengaruh Ekstrak Etanol Kunyit terhadap Luas Lesi: Pemberian ekstrak etanol kunyit secara oral dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB berpengaruh pada luas lesi luka pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B.

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah studi eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak etanol kunyit dalam mengurangi kadar TNF- $\alpha$  dan mempengaruhi luas lesi luka pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B. Penelitian ini menggunakan desain "post-test only control group," di mana tikus Wistar dibagi menjadi kelompok yang diberi ekstrak kunyit dan kelompok kontrol tanpa perlakuan, lalu diukur kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka setelah paparan sinar UV-B. Tujuan utama adalah untuk mengetahui apakah ekstrak kunyit dapat menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka pada tikus yang dipapar sinar UV-B.



**Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian**

Keterangan:

S : Subyek penelitian

R : Randomisasi menjadi 4 kelompok

K2	: Kelompok kontrol negatif
K3	: Kelompok perlakuan 1
K4	: Kelompok perlakuan 2
OK 1	: Observasi pada kelompok sehat
OK 2	: Observasi pada kelompok kontrol negatif
OK 3	: Observasi pada kelompok perlakuan 1
OK 4	: Observasi pada kelompok perlakuan 2

#### 4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

populasi hewan uji dalam penelitian ini adalah Tikus Wistar yang diperoleh dari Unit Penelitian Hewan Percobaan Fakultas Kedokteran UNISSULA Semarang. Dua kriteria harus dipenuhi agar tikus dapat digunakan sebagai objek penelitian, yaitu kriteria inklusi dan eksklusi.

##### **Kriteria Inklusi:**

1. Berusia antara 8-10 minggu sebelum periode adaptasi.
2. Memiliki berat badan antara 200-250 gram.
3. Dalam kondisi sehat.

##### **Kriteria Eksklusi:**

1. Memiliki kelainan anatomis pada tubuh.
2. Mengalami penurunan berat badan  $\geq 10\%$  dari berat badan awal.
3. Meninggal selama periode perlakuan.

Jumlah sampel untuk setiap kelompok perlakuan dihitung menggunakan rumus Federer, yang digunakan untuk menentukan ukuran sampel yang memadai dalam sebuah penelitian eksperimental. Dalam penelitian ini,

terdapat empat kelompok: satu kelompok tikus sehat, satu kelompok kontrol negatif, dan dua kelompok perlakuan: Rumus Federer:  $(n-1)(t-1) \geq 15$ , di mana  $t$  adalah jumlah kelompok dan  $n$  adalah jumlah sampel per kelompok, digunakan untuk memastikan bahwa ukuran sampel cukup besar untuk mendeteksi perbedaan yang signifikan antara kelompok. Dengan rumus ini, peneliti dapat menentukan jumlah sampel yang diperlukan untuk setiap kelompok agar hasil penelitian valid dan dapat diandalkan:

$$(n-1)(4-1) \geq 15$$

$$(n-1)3 \geq 15$$

$$3n-3 \geq 15$$

$$3n \geq 15 + 3$$

$$n \geq 18:3 = 6$$

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa untuk setiap kelompok percobaan, diperlukan minimal 6 ekor tikus, dengan total 4 kelompok dalam penelitian ini. Jadi, sebanyak 24 ekor Tikus Wistar digunakan dan dibagi dalam perlakuan sebagai berikut:

1. Kelompok Sehat (K1): Tikus di kelompok ini tidak mendapatkan ekstrak etanol kunyit dan tidak dipapar sinar UV-B.
2. Kelompok Kontrol Negatif (K2): Tikus di kelompok ini tidak menerima ekstrak etanol kunyit, tetapi dipapar sinar UV-B setiap hari selama 10 menit dengan dosis  $0,5 \text{ J/cm}^2$  selama 14 hari.
3. Kelompok Perlakuan 1 (K3): Tikus di kelompok ini diberi ekstrak etanol kunyit dengan dosis  $100 \text{ mg/kg BB}$  setiap hari, serta dipapar

sinar UV-B setiap hari selama 10 menit dengan dosis 0,5 J/cm<sup>2</sup> selama 14 hari.

4. Kelompok Perlakuan 2 (K4): Tikus di kelompok ini diberikan ekstrak etanol kunyit dengan dosis 200 mg/kg BB setiap hari, dan juga dipapar sinar UV-B dengan dosis dan durasi yang sama seperti pada kelompok Perlakuan 1.

### **4.3 Variabel dan Definisi Operasional**

#### **4.3.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas adalah faktor yang menyebabkan atau memengaruhi perubahan dalam variabel lainnya, yaitu variabel terikat. Dalam penelitian ini, variabel bebas adalah dosis ekstrak etanol kunyit, yaitu 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB.

#### **4.3.2 Variabel terikat**

Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Pada penelitian ini, variabel terikat terdiri dari kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka pada Tikus Wistar.

#### **4.3.3 Definisi Operasional**

##### **4.3.3.1 Ekstrak Etanol Kunyit**

Kunyit didapat dari pasar tradisional Semarang, merupakan ekstrak dari tanaman kunyit (*Curcuma longa L.*) yang diekstraksi menggunakan pelarut etanol yang dibuat sediaan cair dengan dosis 100 mg/ kgBB dan 200 mg/ kgBB. Pembuatan tersebut

dilaksanakan menggunakan teknik maserasi. Ekstrak etanol kunyit diberikan secara peroral sebanyak 2ml menggunakan sonde pada tikus yang akan dipapar sinar UV-B setiap hari selama 14 hari.

Unit : mg

Skala : Nominal

#### 4.3.3.2 TNF - $\alpha$

Pengukuran kadar TNF- $\alpha$  dari sampel darah tikus yang diambil dari *vena orbitalis* pada hari ke 15 dan dianalisis dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Unit : ng/L

Skala : Rasio

#### 4.3.3.3 Luas Lesi Luka

Pengukuran luas lesi luka pada Tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B yang ditandai dengan adanya perubahan luas eritem secara makroskopik. Perhitungan luas area eritema dihitung dengan menggunakan penggaris dan diukur luas area eritema setiap hari selama 14 hari lalu dihitung rata-rata luas lesinya.

Unit : cm<sup>2</sup>

Skala : Rasio

### 4.4 Bahan/Materi Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

- Tanaman kunyit (*Curcuma longa*) segar yang diperoleh dari pasar tradisional di Semarang
- Ekstrak kunyit murni yang diperoleh dari Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi UNISSULA Semarang
- Sinar UV-B yang dipancarkan oleh lampu UV-B dengan panjang gelombang 280-320 nm, yang diperoleh dari Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi UNISSULA Semarang

#### 4.5 Peralatan

Dalam penelitian ini, alat yang digunakan meliputi:

- Kandang tikus untuk menampung tikus
- Timbangan digital untuk mengukur berat badan tikus serta dosis curcumin dari ekstrak etanol kunyit
- Blender untuk menghaluskan kunyit
- Rotary Evaporator untuk mengisolasi *curcumin* dari tanaman kunyit
- Spektrofotometer UV-Vis untuk mengidentifikasi dan mengkuantifikasi *curcumin*

#### 4.6 Metode Penelitian dan Proses Kerja

Proses penelitian terdiri dari beberapa langkah, yaitu: langkah 1, pembuatan ekstrak etanol dari kunyit; langkah 2, persiapan; langkah 3, perlakuan serta pengukuran luas lesi dan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar.

#### 4.6.1 Tahap Pembuatan Ekstrak Etanol Kunyit

- Persiapan Tanaman Kunyit: Tahap awal dalam pembuatan ekstrak adalah mempersiapkan bahan mentah, yaitu kunyit segar, dan membersihkannya untuk menghilangkan kotoran.
- Penghalusan Kunyit: Proses mengubah kunyit menjadi pasta mempermudah ekstraksi zat-zat aktif dari kunyit.
- Ekstraksi dengan Etanol: Pada langkah ini, etanol digunakan untuk melarutkan komponen aktif dalam kunyit. Panas dari rotary evaporator membantu mengentalkan ekstrak.
- Pemurnian dengan Kloroform: Kloroform digunakan untuk memisahkan zat aktif dari campuran etanol, memungkinkan isolasi komponen yang diinginkan.
- Analisis Ekstrak: Spektrofotometer UV-Vis digunakan untuk menentukan konsentrasi dan kemurnian ekstrak kunyit berdasarkan absorbansi pada panjang gelombang tertentu.
- Persiapan Larutan Ekstrak: Larutan dengan konsentrasi yang tepat disiapkan untuk digunakan dalam percobaan atau aplikasi lebih lanjut..

#### 4.6.2 Penentuan Dosis

Dosis pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa L.*) secara oral ditentukan sebelum penelitian dengan studi literatur. Penelitian sebelumnya

menyatakan bahwa dosis ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa L.*) sebanyak 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB untuk penggunaan secara oral mampu menunjukkan aktivitas anti- inflamasi yang berujung pada penurunan kadar TNF- $\alpha$ . Terdapat penelitian lainnya yang mengaplikasikan ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa L.*) pada dosis 100mg/kgBB secara oral dapat menghambat perubahan zona iskemik ke zona nekrotik pada model tikus luka bakar. Sehingga penelitian ini menggunakan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB pada pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa L.*) secara oral. Penggunaan oral ekstrak kunyit (*Curcuma longa L.*) dilakukan setiap hari selama 14 hari.

#### **4.6.3 Tahap Persiapan Tikus Wistar**

- Persiapan Tikus Wistar: Memilih tikus dengan kriteria yang konsisten memastikan bahwa hewan uji memiliki karakteristik serupa, yang penting untuk mendapatkan hasil yang valid dan dapat diandalkan
- Periode Adaptasi: Proses ini memberikan waktu bagi tikus untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan penelitian, yang membantu mengurangi stres dan variabilitas hasil yang dapat mempengaruhi data
- Pembagian Kelompok: Membagi tikus ke dalam kelompok yang berbeda dan memberikan perlakuan yang berbeda memungkinkan kami untuk membandingkan efek dari ekstrak etanol kunyit dan sinar UV-B secara sistematis dan mengidentifikasi dampak spesifik dari masing-masing perlakuan:

- a. Kelompok Sehat (K1): Tikus dalam kelompok ini tidak menerima ekstrak etanol kunyit dan tidak dipapar sinar UV-B. Dan hanya diberi pakan standar selama 7 hari sebagai kontrol.
- b. Kelompok Kontrol Negatif (K2): Tikus di kelompok ini tidak diberi ekstrak etanol kunyit, tetapi dipapar sinar UV-B pada dosis  $0,5 \text{ J/cm}^2$  selama 10 menit setiap hari selama 14 hari untuk menilai efek sinar UV-B tanpa perlakuan tambahan.
- c. Kelompok Perlakuan 1 (K3): Tikus dalam kelompok ini diberi ekstrak etanol kunyit pada dosis  $100 \text{ mg/kg}$  BB secara oral setiap hari dan dipapar sinar UV-B dengan dosis  $0,5 \text{ J/cm}^2$  selama 10 menit setiap hari selama 14 hari. Ini untuk mengevaluasi efek ekstrak pada dosis rendah dalam konteks paparan UV-B.
- d. Kelompok Perlakuan 2 (K4): Tikus di kelompok ini menerima ekstrak etanol kunyit pada dosis  $200 \text{ mg/kg}$  BB secara oral setiap hari, bersamaan dengan paparan sinar UV-B pada dosis  $0,5 \text{ J/cm}^2$  selama 10 menit setiap hari selama 14 hari. Tujuannya adalah untuk menilai efek ekstrak pada dosis yang lebih tinggi dalam kondisi yang sama dengan kelompok perlakuan 1.

#### **4.6.4 Tahap Penyinaran UV-B**

1. Setelah periode adaptasi selama satu minggu, rambut pada bagian dorsal tikus dicukur bersih dengan ukuran area  $3 \times 4 \text{ cm}$ .
2. Punggung tikus kemudian dipapar sinar UV-B menggunakan lampu UV broadband dengan puncak emisi pada panjang gelombang  $302 \text{ nm}$ , dari

jarak 20 cm. Dosis sinar UV-B yang diberikan adalah minimal eritem 0,5 J/cm<sup>2</sup>, dengan durasi paparan 10 menit setiap hari selama 14 hari.<sup>11</sup>

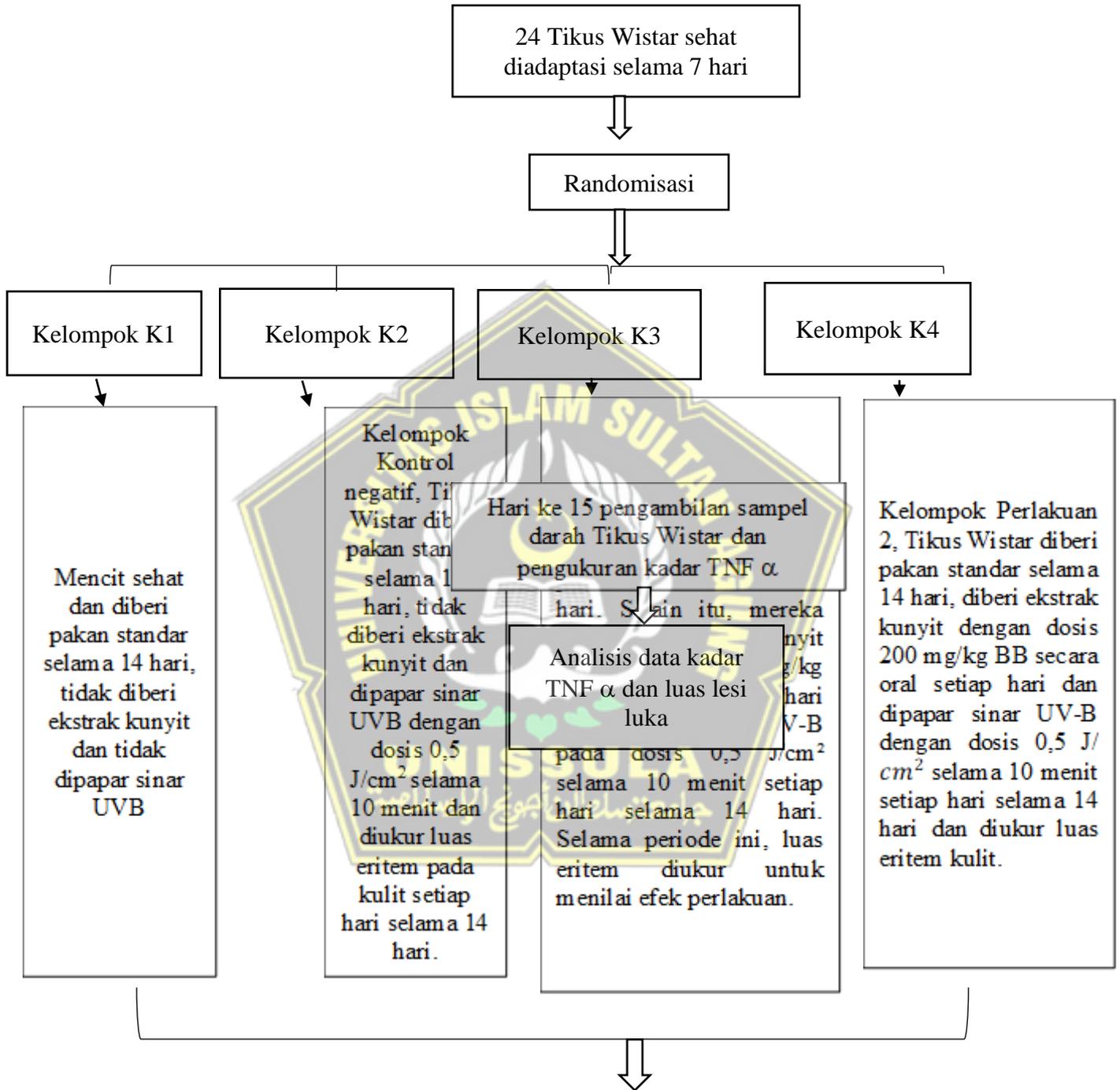
#### **4.6.5 Metode Pemeriksaan TNF- $\alpha$ Menggunakan ELISA**

1. **Persiapan Reagen dan Sampel:** Persiapkan seluruh reagen, larutan standar, dan sampel sesuai instruksi dari produsen. Pastikan bahwa semua reagen telah berada pada suhu kamar sebelum digunakan, dan lakukan proses pengujian dalam kondisi suhu kamar.
2. **Persiapan Strip dan Bingkai:** Tentukan jumlah strip yang diperlukan berdasarkan jumlah sampel dan standar yang akan diuji. Tempatkan strip dengan hati-hati dalam bingkai untuk mencegah kontaminasi. Strip yang tidak digunakan harus disimpan pada suhu 2-8°C untuk menjaga kestabilannya.
3. **Penambahan Larutan Standar:** Masukkan 50  $\mu$ l larutan standar ke dalam sumur standar. Penting untuk dicatat bahwa antibodi terbiotinilasi tidak perlu ditambahkan ke dalam sumur standar, karena larutan standar sudah mengandung antibodi tersebut.
4. **Penambahan Sampel dan Reagen:** Tambahkan 40  $\mu$ l sampel ke dalam sumur sampel, lalu tambahkan 10  $\mu$ l antibodi anti-TNF- $\alpha$  ke dalam sumur sampel. Setelah itu, tambahkan 50  $\mu$ l streptavidin-HRP ke dalam sumur sampel dan sumur standar (kecuali sumur kontrol kosong). Aduk dengan lembut, tutupi piring dengan sealer, dan inkubasi pada suhu 37°C selama 60 menit.

5. Pencucian Piring: Lepaskan sealer dan cuci piring dengan buffer pencuci sebanyak lima kali. Pada setiap pencucian, rendam sumur dengan 300  $\mu$ l buffer pencuci selama 30 detik hingga 1 menit, kemudian aspirasi atau buang buffer dari sumur. Jika menggunakan mesin pencuci otomatis, aspirasi atau buang buffer dari sumur dan cuci lima kali dengan buffer pencuci. Tepuk-tepuk piring pada tisu atau bahan penyerap lainnya untuk menghilangkan kelembapan yang tersisa.
6. Penambahan Larutan Substrat: Tambahkan 50  $\mu$ l larutan substrat A ke setiap sumur, diikuti dengan 50  $\mu$ l larutan substrat B ke setiap sumur. Inkubasi piring yang telah tertutup sealer pada suhu 37°C dalam kondisi gelap selama 10 menit.
7. Penambahan Larutan Penghenti: Tambahkan 50  $\mu$ l Stop Solution ke setiap sumur. Larutan substrat yang awalnya berwarna biru akan berubah menjadi kuning.
8. Pembacaan Hasil: Segera setelah penambahan larutan penghenti, ukur densitas optik (OD) dari setiap sumur menggunakan pembaca pelat mikro yang telah disetel pada panjang gelombang 450 nm. Bacalah hasil dalam waktu 10 menit setelah penambahan larutan penghenti untuk memperoleh pembacaan yang akurat..

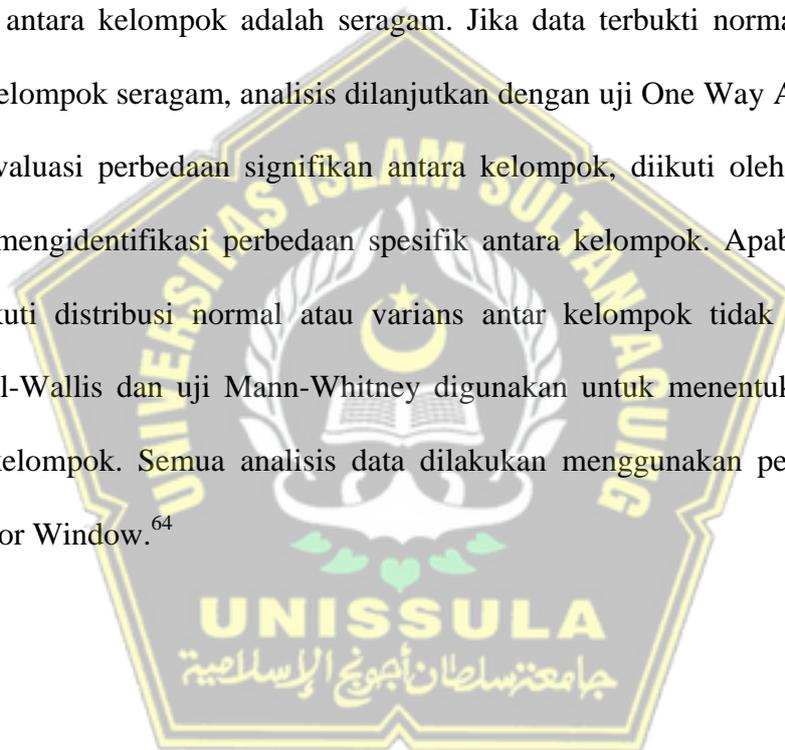
#### 4.7 Alur Penelitian

Gambar 4.2 Alur Penelitian



#### 4.8 Analisis Data

Setelah data dikumpulkan, diproses, dan dibersihkan, langkah pertama adalah melakukan analisis deskriptif untuk memberikan gambaran umum mengenai data. Selanjutnya, uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk dilakukan untuk memeriksa apakah data mengikuti distribusi normal. Kemudian, uji homogenitas varians dengan uji Levene digunakan untuk memastikan bahwa variasi antara kelompok adalah seragam. Jika data terbukti normal dan varians antar kelompok seragam, analisis dilanjutkan dengan uji One Way ANOVA untuk mengevaluasi perbedaan signifikan antara kelompok, diikuti oleh uji Post Hoc untuk mengidentifikasi perbedaan spesifik antara kelompok. Apabila data tidak mengikuti distribusi normal atau varians antar kelompok tidak homogen, uji Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney digunakan untuk menentukan perbedaan antar kelompok. Semua analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS for Window.<sup>64</sup>



## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan Tikus Wistar sebagai subjek yang diinduksi dengan sinar UV-B 302 nm pada intensitas energi 0,5 J/cm<sup>2</sup> selama 10 menit setiap hari selama 14 hari. Sebanyak 24 ekor tikus digunakan, dibagi dalam empat kelompok: satu kelompok sehat (K1), satu kelompok kontrol negatif (K2), dan dua kelompok perlakuan (K3 dan K4). Kelompok K1 terdiri dari 6 tikus yang tidak menerima ekstrak etanol kunyit dan tidak dipapar UV-B. Kelompok K2 terdiri dari 6 tikus yang tidak menerima ekstrak etanol kunyit tetapi dipapar UV-B. Kelompok perlakuan pertama (K3) melibatkan 6 tikus yang menerima ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB secara oral setiap hari selama 14 hari dan dipapar UV-B. Kelompok perlakuan kedua (K4) juga terdiri dari 6 tikus yang menerima ekstrak etanol kunyit dengan dosis 200 mg/kg BB secara oral setiap hari selama 14 hari dan dipapar UV-B.

Selama 14 hari, tikus diadaptasi dengan perlakuan UV-B dan diberi ekstrak kunyit sesuai dosis yang ditentukan. Pada hari ke-15, sampel diambil untuk mengukur kadar TNF- $\alpha$  dan luas lesi luka. Perubahan kulit tikus dapat dilihat pada lampiran, di mana kelompok kontrol negatif menunjukkan luas eritem yang lebih besar dan waktu penyembuhan yang lebih lambat dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1, 2, dan kelompok sehat.

## 5.1 Hasil Penelitian

**Tabel 5. 1 Hasil Pengukuran Luas Eritem**

Kelompok	Hari ke 3	Hari ke 6	Hari ke 9	Hari ke 12	Hari ke 14
K1	0	0	0	0	0
K2	0.07	0.05	0.11	0.18	0.35
K3	0.06	0.23	0.18	0.11	0.05
K4	0.05	0.14	0.18	0.08	0.05

Pada Tabel 5.1 terlihat hasil perubahan luas eritem pada kelompok kontrol negatif (K2), kelompok perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4), dimana kelompok kontrol negatif (K2) merupakan kelompok yang paling lama perubahan luas lesi lukanya diikuti kelompok perlakuan 1 (K3) dan yang paling cepat pada kelompok perlakuan 2 (K4).

**Tabel 5. 2 Hasil Penelitian Kadar TNF- $\alpha$  dan Luas Lesi Luka**

Variabel	Kelompok				P
	K1	K2	K3	K4	
	Mean $\pm$ SD n = 6				
<b>Kadar TNF-<math>\alpha</math></b>	103,34 $\pm$ 20,9	129,14 $\pm$ 24,13	118,45 $\pm$ 24,17	111,61 $\pm$ 29,05	
<i>Saphiro Wilk</i>	0,852	0,115	0,367	0,864	0,715
<i>Levene's Test</i>					0,538
<i>One Way Anova</i>					
<b>Luas Lesi Luka</b>	0	0,29 $\pm$ 0,052	0,17 $\pm$ 0,073	0,085 $\pm$ 0,040	
<i>Saphiro Wilk</i>	0	0,519	0,253	0,504	
<i>Levene's Test</i>					0,008*(p<0.05)
<i>Kruskal Wallis</i>					0,000

Hasil penelitian yang disajikan dalam Tabel 5.2 menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif (K2) memiliki rerata kadar TNF- $\alpha$  tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya, diikuti oleh kelompok Perlakuan 1 (K3), Perlakuan 2 (K4), dan kelompok sehat (K1) yang memiliki rerata TNF- $\alpha$  terendah. Semua data kadar TNF- $\alpha$  dari keempat kelompok menunjukkan distribusi normal, seperti yang dibuktikan dengan nilai  $p > 0,05$  dari uji Shapiro-Wilk, dan juga memiliki varians yang homogen, dengan hasil  $p > 0,05$  dari uji Levene. Hal ini menunjukkan bahwa asumsi untuk analisis statistik parametrik terpenuhi. Dengan distribusi dan varians data yang memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas, analisis lebih lanjut dilakukan menggunakan uji One Way ANOVA. Hasil uji ini menunjukkan nilai  $p = 0,538$  ( $p > 0,05$ ), yang mengindikasikan tidak ada perbedaan signifikan dalam rerata kadar TNF- $\alpha$  antara keempat kelompok penelitian. Artinya, berdasarkan analisis ini, perlakuan yang diterapkan tidak memberikan dampak yang berbeda secara statistik terhadap kadar TNF- $\alpha$  di antara kelompok-kelompok yang diuji

Berdasarkan penelitian mengenai luas lesi luka yang diukur melalui perubahan luas eritem pada kulit tikus, didapatkan rerata tertinggi pada kelompok kontrol negatif (K2), diikuti oleh kelompok perlakuan 1 (K3), kelompok perlakuan 2 (K4), dan terakhir kelompok sehat (K1). Data yang diperoleh menunjukkan distribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$  pada uji Shapiro-Wilk, namun varians data tidak homogen seperti yang terlihat pada uji Levene's Test dengan nilai  $p < 0,05$ . Oleh karena itu, analisis statistik dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis. Uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ), yang

mengindikasikan adanya perbedaan signifikan dalam rerata luas eritem antara keempat kelompok. Penyembuhan luka paling lama terjadi pada kelompok kontrol negatif (K2), diikuti oleh kelompok perlakuan 1 (K3), sedangkan kelompok perlakuan 2 (K4) menunjukkan penyembuhan yang paling cepat. Untuk membandingkan perbedaan antar kelompok lebih lanjut, uji Mann-Whitney dilakukan setelah hasil Kruskal-Wallis yang signifikan.

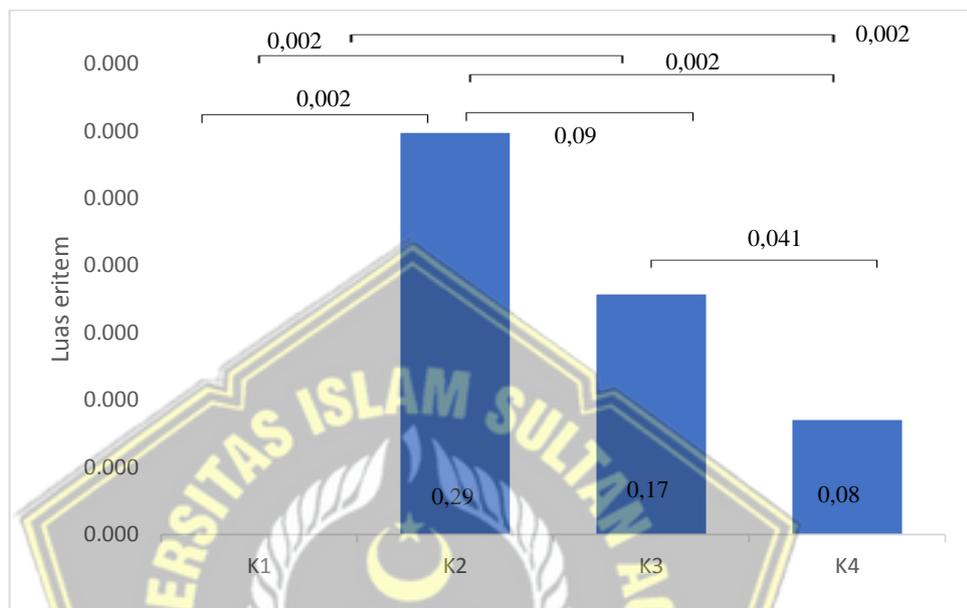
### 5.1.1 Luas Lesi Luka

**Tabel 5. 3 Uji Mann Whitney Luas Lesi Luka**

	Kelompok	Kelompok Perbandingan	Signifikansi
Luas Lesi Luka	K1	K2	0,002*(p<0,05)
		K3	0,002*(p<0,05)
		K4	0,002*(p<0,05)
	K2	K3	0,009*(p<0,05)
		K4	0,002*(p<0,05)
	K3	K4	0,041*(p<0,05)

Hasil uji Mann Whitney menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam luas lesi luka yang diukur berdasarkan luas eritem di antara berbagai kelompok. Secara khusus, perbandingan antara Kelompok Sehat (K1) dengan Kontrol Negatif (K2), Perlakuan 1 (K3), dan Perlakuan 2 (K4) menunjukkan nilai  $p < 0,05$ , menandakan perbedaan yang bermakna. Selain itu, terdapat perbedaan signifikan antara Kontrol Negatif (K2) dengan Perlakuan 1 (K3) dan Perlakuan 2 (K4), serta antara Perlakuan 1 (K3) dan Perlakuan 2 (K4).

Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan mempengaruhi luas lesi luka secara signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif, dan perbedaan tersebut konsisten di antara semua kelompok yang diuji.



**Gambar 5. 1 Uji Mann Whitney Luas Lesi Luka**

Meskipun kedua pemberian dosis mampu mempercepat penyembuhan luka, berdasarkan rerata luas eritem perlakuan K4 memiliki pengaruh yang signifikan dalam penyembuhan luka dibandingkan dengan perlakuan K3.

## 5.2 Pembahasan

Radiasi UVB memiliki kemampuan untuk merangsang keratinosit dalam menghasilkan sitokin pro-inflamasi, terutama TNF- $\alpha$ . Proses ini dipicu oleh akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan kerusakan DNA dalam keratinosit, yang kemudian mengaktifkan jalur sinyal NF- $\kappa$ B. TNF- $\alpha$  yang dihasilkan akan memicu respons inflamasi, yang dapat menyebabkan kerusakan kulit dan peradangan.<sup>65</sup>

*Curcumin*, senyawa aktif yang terdapat dalam kunyit, telah banyak diteliti karena berbagai efek farmakologisnya, termasuk efek anti-inflamasi yang kuat.<sup>66</sup> *Curcumin* dapat menekan aktivitas NF- $\kappa$ B dengan menghambat aktivasi I $\kappa$ B kinase, sehingga mengurangi pelepasan TNF- $\alpha$  dan sitokin pro-inflamasi lainnya dari keratinosit. Hal ini menjadikan *curcumin* sebagai agen yang potensial dalam mengurangi respons inflamasi yang dipicu oleh radiasi UVB.

Selain mengurangi inflamasi, *curcumin* juga dapat mempercepat proses penyembuhan melalui peningkatan pelepasan faktor pertumbuhan seperti PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, EGF, dan VEGF. Faktor pertumbuhan ini membantu dalam proliferasi sel, pembentukan jaringan granulasi, dan angiogenesis, yang semuanya esensial dalam memulihkan struktur dan fungsi kulit yang terganggu oleh radiasi UVB.<sup>66</sup>

Pada hasil penelitian kadar TNF- $\alpha$  pada pemberian ekstra etanol kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan dosis 100 mg/kg dan 200 mg/kg mengalami penurunan yang tidak signifikan. Secara statistik kelompok sehat (K1) dan kelompok kontrol negatif (K2) tidak terdapat perbedaan, namun secara klinik kadar TNF- $\alpha$  meningkat pada kelompok kontrol negatif. Hal ini terjadi karena adanya inflamasi yang diakibatkan oleh paparan sinar UVB yang akan meningkatkan akumulasi ROS dan kerusakan DNA dalam keratinosit, yang kemudian mengaktifkan jalur sinyal *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B) yang bertanggung jawab atas pelepasan sitokin. Paparan UVB menyebabkan kulit terbakar dan memicu respon inflamasi akut pada kulit meliputi produksi dan sekresi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dari keratinosit.<sup>65</sup> Pada

kelompok perlakuan 1 (K3) dan perlakuan 2 (K4) secara statistik tidak terdapat perbedaan dengan kelompok sehat (K1) dan kelompok kontrol negatif (K2) namun secara klinik pada kelompok perlakuan 1 (K3) dan 2 (K4) lebih rendah dari kelompok kontrol negatif (K2) sedangkan pada kelompok perlakuan satu (K3) dan dua (K4) kadar TNF- $\alpha$  menurun namun belum sampai mencapai kelompok normal. Penurunan kadar TNF- $\alpha$  akibat pengaruh ekstrak kunyit yang mengandung polifenol berupa *curcumin*. Polifenol bekerja dengan cara mengikat radikal bebas dan mendonorkan atom hidrogen kepada radikal bebas tersebut. Hal ini membuat radikal bebas menjadi lebih stabil dan mengurangi potensi kerusakan sel dan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif. Kandungan curcumin dalam kunyit berfungsi sebagai agen antiinflamasi dengan cara menghambat aktivasi NF-kB, yang pada gilirannya menurunkan kadar TNF- $\alpha$ . Selain itu, curcumin juga efektif dalam menurunkan berbagai sitokin proinflamasi lainnya, seperti Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), dan Interleukin-8 (IL-8). Selain dampak tersebut, curcumin turut menurunkan aktivitas enzim Cyclooxygenase (COX), yang menghambat konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, sehingga berdampak pada peningkatan permeabilitas vaskuler. Hal ini sesuai dengan penelitian Sharma et al yang memberikan *curcumin* dengan dosis 20mg/kg setiap hari pada tikus BALB/c dapat mengurangi perkembangan dermatitis atopik dengan bukti normalisasi ketebalan epidermis dan penghambatan infiltrasi sel inflamasi di dermis.<sup>65</sup> Dalam penelitian lainnya pemberian *curcumin* oral 6 gram tiga kali sehari setiap hari selama radioterapi menunjukkan pengurangan keparahan dermatitis radiasi pada pasien kanker payudara.<sup>66</sup>

Pada hasil penelitian Luas Lesi Luka menunjukkan bahwa dosis ekstra etanol kunyit (*Curcuma longa Linn*) dengan dosis 100 mg/kg dan 200 mg/kg dapat memperkecil Luas Lesi Luka pada tikus Wistar. Pemberian ekstrak etanol kunyit dapat merangsang penyembuhan luka dengan meningkatkan sekresi *Growth Factor* seperti TGF- $\beta$ , VEGF, FGF, EGF dan PDGF oleh makrofag dan sel endotel. Peningkatan Growth Factors ini menunjukkan bahwa curcumin mempengaruhi penyembuhan luka dengan mendorong migrasi berbagai jenis sel, termasuk fibroblas, kolagen, keratinosit, dan makrofag, serta mempercepat re-epitelialisasi, meningkatkan angiogenesis, merangsang proliferasi fibroblas, meningkatkan produksi kolagen, dan pembentukan jaringan granulasi. Peningkatan TGF- $\beta$  yang berkelanjutan juga mendukung fase remodelling, yang pada akhirnya memperbaiki kontraksi luka. Hal ini menunjukkan bahwa *curcumin* dapat digunakan dalam penanganan luka bakar radiasi karena kemampuannya untuk merangsang regenerasi sel epitel di kulit dan meningkatkan penyembuhan luka.<sup>66</sup>

*Curcumin* juga memiliki efek sebagai antioksidan yang kuat, yang membantu menangkap *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti superoksida. Ini membantu mengurangi stres oksidatif dan mencegah kerusakan jaringan yang lebih lanjut. *Curcumin* juga menurunkan aktivitas enzim COX, yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang penting dalam pengaturan permeabilitas vaskuler. Dengan mengurangi produksi prostaglandin, *curcumin* membantu menormalkan permeabilitas vaskuler dan mengurangi fase inflamasi yang memanjang. Ketika

memasuki fase proliferasi dan penyembuhan luka, *curcumin* meningkatkan pelepasan berbagai faktor pertumbuhan seperti PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, EGF, dan VEGF. Hal ini sesuai dengan penelitian Kim et al. yang menyatakan *curcumin* yang dioleskan pada kulit yang diradiasi dua kali sehari selama 35 hari dengan dosis 200 mg/cm<sup>2</sup> menunjukkan bahwa pengobatan *curcumin* mengurangi pengelupasan epitel setelah iradiasi sehingga *curcumin* dapat digunakan dalam penanganan luka bakar radiasi karena kemampuannya untuk merangsang regenerasi sel epitel dikulit dan mempercepat penyembuhan luka<sup>66</sup>. pada penelitian sebelumnya dijelaskan bahwa penambahan senyawa albumin dalam pemberian ekstrak kunyit secara peroral dapat meningkatkan penyerapan dan metabolisme kunyit yang berhubungan dengan lamanya penelitian dan dosis oral yang digunakan<sup>66</sup>. Dengan demikian, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang mungkin berdampak pada hasil yang diperoleh, yaitu dosis oral yang diberikan dan perlu ditambahkan senyawa seperti albumin yang dapat meningkatkan penyerapan dan metabolisme kunyit saat penelitian.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 KESIMPULAN

1. Pemberian ekstrak etanol kunyit tidak berpengaruh terhadap kadar TNF- $\alpha$  tapi berpengaruh terhadap luas lesi luka pada tikus wistar yang dipapar sinar UVB
2. Pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa Linn*) dengan dosis 100 mg/kg dan 200 mg/kg tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada tikus wistar yang dipapar sinar UVB antar kelompok perlakuan dibanding kontrol (sig P=0,538).
3. Pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa Linn*) dengan dosis 100 mg/kg dan 200 mg/kg berpengaruh signifikan terhadap luas lesi luka pada tikus wistar yang dipapar sinar UVB (sig P=0,002).

#### 6.2 SARAN

1. Perlunya Penelitian Lanjutan: Diperlukan penelitian lebih mendalam untuk mengeksplorasi durasi perlakuan serta mempertimbangkan penambahan senyawa tambahan guna meningkatkan penyerapan dan metabolisme kunyit (*Curcuma longa Linn*) pada tikus galur Wistar.
2. Eksplorasi Dosis yang Lebih Tinggi: Penting untuk melanjutkan penelitian dengan menggunakan dosis ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa Linn*) yang melebihi 200 mg/kg pada tikus galur Wistar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tobin DJ. Introduction to skin aging the university of bradford institutional repository. *J Tissue Viability*. 2019;26(1):37-46.
2. Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;16(6):239-244. doi:10.1034/j.1600-0781.2000.160601.x
3. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204.
4. Huang A, Chien A. Photoaging: a Review of Current Literature. *Curr Dermatol Rep*. 2020;9(1):22-9.
5. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;17(6). doi:10.3390/ijms17060868
6. Silalahi M. Pemanfaatan Curcuma longa (L.) oleh Masyarakat Lokal di Indonesia dan Kandungan Metabolit Sekundernya. *J Pro-Life*. 2019;4(3):430-440.
7. Committee NSCP. *Exposure to and Protection from the Sun in Canada: A Report Based on the 2006 Second National Sun Survey*. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer; 2010.
8. Dahliana AP. Pengaruh Gel Ekstrak Curcumin Terhadap Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF- $\alpha$ ) Pada Inflamasi Kulit Mencit Albino Yang Diinduksi 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB). 2021.
9. Aisyah R. Uji Efektivitas Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma Domestica Val) Dalam Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit (Mus Musculus) Jantan. 2021;13(3).
10. Purdue MP, Marrett LD, Peters L, Rivers JK. Predictors of sunburn among Canadian adults. *Prev Med (Baltim)*. 2020;33(4):305-312. doi:10.1006/pmed.2001.0888
11. Threskeia A, Sandhika W, Rahayu RP. Effect of turmeric (Curcuma longa) extract administration on tumor necrosis factor alpha and type 1 collagen expression in UVB-light radiated BALB/c mice. *J Appl Pharm Sci*. 2023;13(5):121-125. doi:10.7324/JAPS.2023.19358
12. Mahzouni P, Esfahani SN, Minaiyan M, Asghari G, Saeidi M. Anti-

Inflammatory Effect of Curcuma Longa on Ulcerative Colitis Caused via AcOH in Rats. *J Med Chem Sci.* 2023;6(8):1915-1924. doi:10.26655/JMCHEMSCI.2023.8.20

13. Salenda IN. Efektivitas Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Lecet Pada Tikus (*Rattus norvegicus* L.,) Galur Wistar. 2021.
14. Sabarees G, Velmurugan V, Solomon VR. Molecular docking and molecular dynamics simulations discover curcumin analogs as potential wound healing agents. *Chem Phys Impact.* 2024;8(December 2023):100441. doi:10.1016/j.chphi.2023.100441
15. Zhang L, Wang X, Zhang L, Virgous C, Si H. Combination of curcumin and luteolin synergistically inhibits TNF- $\alpha$ -induced vascular inflammation in human vascular cells and mice. *J Nutr Biochem.* 2019;1(73).
16. Sudiana IK. *Patobiologi Molekuler Kanker.* Jakarta: Penerbit Salemba; 2008.
17. Aktar W, Sengupta D, Chowdhury A. Impact of pesticides use in agriculture: Their benefits and hazards. *Interdiscip Toxicol.* 2022;2(1):1-12. doi:10.2478/v10102-009-0001-7
18. Baratawidjaja K. *Imunologi Dasar.* Jakarta: Sitokin. Balai Penerbit FK-UI; 2020.
19. Mancusi C, Gerdts E, Losi MA, et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol.* 2017;244:260-264. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.045>.
20. Purnama H, Sriwidodo, Ratnawulan S. Review sistematis: Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka. *Farmaka.* 2019;15(2):251-256.
21. Wijaya NIMS, Kep M, WOC EN. *Perawatan Luka Dengan Pendekatan Multidisiplin.* Jakarta: Penerbit Andi; 2018.
22. Abdullah D, Febrianto BY, Dewi NP, Vani AT, Ulfah FC. The effectiveness of 80% kefir gel against the overview the number of fibroblasts in healing cuts mice (*Mus musculus*). *J Kesehat Prima.* 2022;16(1):18-24.
23. Rice PL, Orgill D. Assessment and classification of burn injury. UpToDate.Com.

24. Muttaqin, Sari. *Asuhan Keperawatan Gangguan Sistem Perkemihan*. Jakarta: Salmba Medika; 2017.
25. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg*. 2017;44:260-268. doi:10.1016/j.ijsu.2017.06.073
26. Mohammad FAF. *Madu Dan Luka Diabetik Metode Perawatan Luka Komplementer Dilengkapi Dengan Hasil Riset*. In *Madu Dan Luka Diabetik*: Gosyen Publishing; 2015.
27. Haryono R, Utami MPS. *Keperawatan Medikal Bedah (2)*. (Ed 1st, ed.). Pustaka Baru Press; 2019.
28. Bryant R, Nix D. *Acute & Chronic Wounds Current Management Concepts*. 4th ed. R. A. Bryant & D. P. Nix (Eds.): Elsevier Mosby; 2019.
29. Taryono. *Budidaya Dan Pengolahan Tanaman Kunyit (Curcuma Domestika Val.)*. Bogor: Balai Penelitian Tanaman Rempah; 2001.
30. Yuniati E, Munir A, Sukenti K, Darmadi, A.A.; Winarti W, Yelita, Priyanti. *Tantangan Pengembangan Dan Fakta Jenis Tanaman Rempah*. Bogor; 2001.
31. Sadiyah RA. Penggunaan filtrat kunyit (*Curcuma domestica val.*) sebagai pewarna alternatif jaringan tumbuhan pada tanaman melinjo (*Gnetum gnemon*). *Berk Ilm Pendidik Biol*. 2021;4(1):765-769.
32. Kohli K, Ali MJ, Ansori, Raherman Z. Curcumin: a Natural Anti-Inflammatory Agent. *Indian J Pharmacol*. 2021;37(3):141 – 153.
33. Priyadarsini KI, Maity DK, Naik GH, et al. Role of Phenolic OH and Methylene Hydrogen on The Free Radical Reactions and Antioxidant Activity of Curcumin. *Free Radic Biol Med*. 2003;35(5):475-484.
34. Singth D, Kaur, R; Chander V, Chopra K. Antioxidants in The Prevention and Inflammation from Oxidative Stress of Renal Disease. *J Med Food*. 2021;9(4):443-450.
35. Nocito G, Calabrese G, Forte S, et al. Carbon dots as promising tools for cancer diagnosis and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):1-14. doi:10.3390/cancers13091991
36. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93. doi:10.2214/AJR.20.23034

37. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanzadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci.* 2014;116(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.08.016>.
38. Rocha BA da, Francisco CRL, Almeida M de, Ames FQ, Bona E. Antiinflammatory activity of carnauba wax microparticles containing curcumin. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;59(101918):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101918>.
39. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(13):2889-2895. doi:10.1080/10408398.2015.1077195
40. Wang Y, MH PA, Cheng A. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal.* 15AD:1867-1876.
41. Deb N, P M;, A K. Ghosh pharmacognostic and phytochemical evaluation of the rhizomes of *Curcuma longa* Linn. *J Pharma Sci Tech.* 2021;2(2):81-86.
42. Jurenka J. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research Alternative. *Med Rev.* 2020;14(2):141-153.
43. Araújo CAC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(5):723-728. doi:10.1590/S0074-02762001000500026
44. Djuanda A. *Pioderma Didalam Buku Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin Edisi Ketiga*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2013.
45. Thomas S. *Surgical Dressing and Wound Management*. South Wales: Metedec publication; 2012.
46. Riharmadja R. *Anatomi Dan Faal Kulit, Menaldi, Sri Linuwih SW, (Ed): Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin, Ed. 7*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2015.
47. Amirlak B. . . *Skin Anatomy: Overview, Epidermis, Dermis*. Medscap; 2015.
48. Sherwood L. *Fisiologi Manusia : Dari Sel Ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC; 2019.
49. Harahap M. *Ilmu Penyakit Kulit Acne Vulgaris*. Jakarta: Hipokrates; 2013.

50. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-13. doi:10.1038/s41598-021-01573-z
51. Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Education LLC; 2019.
52. Dewiastuti M, Hasanah IF. Pengaruh Faktor-Faktor Risiko Penuaan Dini Di Kulit Pada Remaja Wanita Usia 18-21 Tahun. *J Profesi Med J Kedokt dan Kesehat.* 2021;10(1):21-25. doi:10.33533/jpm.v10i1.10
53. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12222-12248. doi:10.3390/ijms140612222
54. Dupont E, Gomez J, Bilodeau D. Beyond UV radiation: A skin under challenge. *Int J Cosmet Sci.* 2013;35(3):224-232. doi:10.1111/ics.12036
55. Bosch R, Philips N, Suárez-Pérez JA, Juarranz A, Devmurari A, chalensouk-Khaosatt J; and Gonzalez S. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. *Antioxidants (Basel).* 2021;4:248-268.
56. Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;31(2):65-74. doi:10.1111/phpp.12145
57. Philips N, Auler S, Hugo R, Gonzalez S. Beneficial regulation of matrix metalloproteinases for skin health. *Enzyme Res.* 2011;2011.
58. Green A, Hughes M, Mcbride P, Fourtanier A. Factors Associated with Premature Skin Aging ( Photoaging ) before the Age of 55. *A Popul Based Study.* 2021;4029:74-80.
59. Hernandez-Flores A, Saeb-Lima M. Histopathology of Cutaneous Aging. *Am J Dermatopathol.* 2019;41(7):469–79.
60. Sparavigna A. Role of the extracellular matrix in skin aging and dedicated treatment - State of the art. *Plast Aesthetic Res [Internet].* 2020;7:14. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2019.73>.
61. Ballantyne M. The Pharmacognosy and Therapeutic Efficacy of Turmeric (Curcuma Longa): A Systematic Review. *Sr Honor Proj.* 2019. <https://digitalcommons.uri.edu/srhonorsprog/573>.