

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*Curcuma
longa linn*) TERHADAP KADAR IL-6, IL-10 DAN
KELEMBABAN KULIT
(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar yang Terpapar Sinar UVB)**

Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Magister (S2)**



Magister Ilmu Biomedik

**Gilda Putri Anggraeni
MBK.22.20.010314**

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

TESIS
PENGARUH EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*Curcuma longa linn*) TERHADAP KADAR IL-6, IL-10 DAN KELEMBABAN KULIT
(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar yang Terpapar Sinar UVB)

disusun oleh

Gilda Putri Anggraeni

MBK.22.20.010314

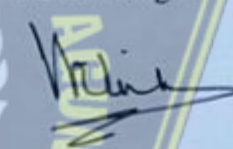
Yang dipertahankan didepan Tim Penguji pada tanggal 21 Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima
Menyctujui.

Pembimbing I



Dr. dr. Hj. Chedidjah, M. Kes
NIK. 210.186.023

Pembimbing II



Prof. Dr. Ir. Hj. Titiek Sumarawati, M. Kes
NIK. 220.198.045

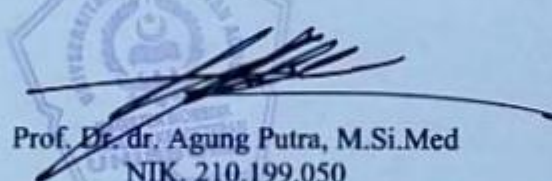
UNISSULA

جامعة سلطان اچونغ الإسلامية

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.



KATA PENGANTAR

Segala Puji dan Syukur kehadiran Allah Yang Maha Kuasa, atas karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan laporan tesis ini yang berjudul “PENGARUH EKSTRAK ETANOL KUNYIT (*Curcuma longa linn*) TERHADAP KADAR IL-6, IL-10 DAN KELEMBABAN KULIT (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar yang Terpapar 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 laporan tesis ini. Oleh karena itu, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

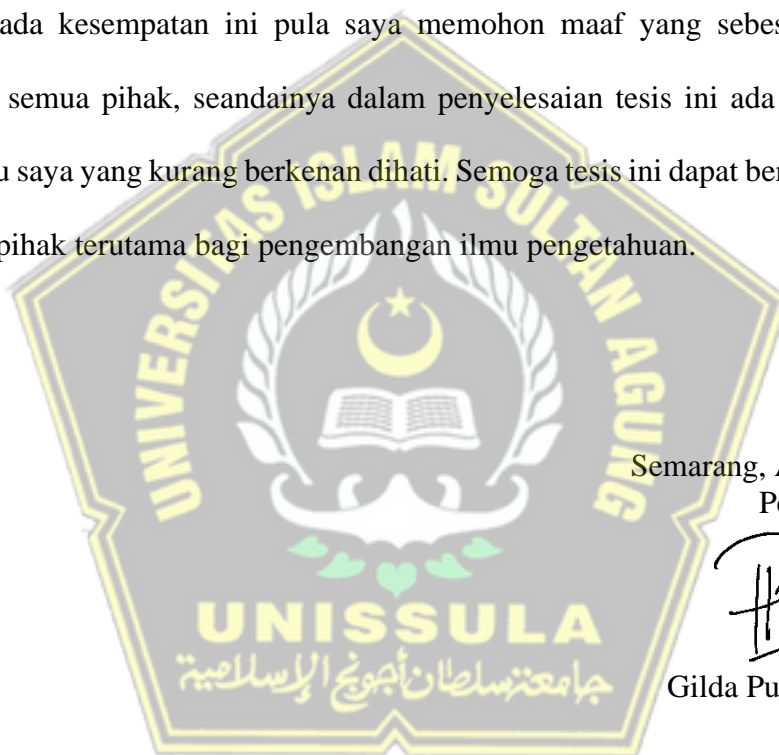
1. Prof. Dr. Gunarto, SH., MH selaku Rektor Unissula beserta para Wakil Rektor yang telah memberikan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan Pendidikan Magister ini.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF dan jajarannya selaku dekan dan Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung 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.
4. Dr. dr. Chodijah, M.Kes selaku pembimbing I yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyusunan hasil tesis ini.
5. Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes II yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyusunan hasil tesis ini.
6. Dr. dr. Joko Wahyu W, M.Kes selaku penguji I, Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes selaku penguji ke II dan Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. F selaku penguji ke III yang telah berkenan menguji dan memberikan segala masukan, kritik serta saran yang konstruktif dalam penyusunan tesis ini,
7. 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.
8. Semua staf program Biomedik FK Unissula yang telah membantu menyelesaikan semua tugas-tugas tesis ini.
9. Semua staf *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) FK Unissula yang telah mengizinkan saya menggunakan fasilitas laboratorium untuk melaksanakan penelitian ini.
10. Semua teman Program Studi Magister Biomedik FK Unissula Angkatan 20 yang selalu memberikan bantuan dan semangat dalam penelitian ini.


11. Kepada kedua orang tuaku (Alm) Lugito bin Raden Ismangil dan Ibuku, Mertua serta suamiku, dr. Fachry Rafiq Iwan M, Sp. B , kedua anakku Fikhar Almair Rafisqy dan Genio Albarran Rafisqy atas cinta dan kasih sayang tak terbatas yang selama ini dicurahkan.

12. Kepada semua keluarga abangku serta 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-katadan perilaku saya yang kurang berkenan dihati. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak terutama bagi pengembangan ilmu pengetahuan.



Semarang, Agustus 2024
Penulis


Gilda Putri Anggraeni

DAFTAR ISI

TESIS	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
ABSTRAK.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
1.5. Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. <i>Interleukin-6</i> (IL-6)	8
2.1.1. Definisi IL-6.....	8
2.1.2. Mekanisme aktivasi IL-6	9
2.2. <i>Interleukin 10</i> (IL-10)	11
2.2.1. Definisi IL-10.....	11
2.2.2. Mekanisme aktivasi IL-10	12
2.3. Kelembaban Kulit	13
2.3.1. Pengertian Kelembaban Kulit	13
2.3.2. Mekanisme Kelembaban Kulit.....	13
2.4. <i>Skin Analyzer</i>	14

2.4.1.	Pengertian <i>Skin Analyzer</i>	14
2.5.	Kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>).....	15
2.5.1.	Morfologi Kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>)	15
2.5.2.	Kandungan Kunyit (<i>Curcuma longa L.</i>)	18
2.5.3.	Manfaat Kunyit	19
2.6.	<i>Curcumin</i>	20
2.6.1	Mekanisme Curcumin menghambat superoksida dismutase	22
2.7.	Anatomi dan Fisiologi Kulit	23
2.7.1.	Definisi Kulit.....	23
2.7.2.	Histologi Kulit.....	24
2.7.3.	Fisiologi Kulit	25
2.8.	<i>Photoaging</i>	30
2.8.1.	Definisi <i>Photoaging</i>	30
2.8.2.	Epidemiologi <i>Photoaging</i>	30
2.8.3.	Patogenesis <i>Photoaging</i>	31
2.8.4.	Diagnosis <i>Photoaging</i>	32
2.8.5.	Tatalaksana <i>Photoaging</i>	34
2.8.6.	Dampak Sinar UV	34
2.9.	Hubungan Ekstrak Kunyit dengan kadar IL-6, IL-10 dan Kelembaban Kulit pada kulit yang terpapar sinar UVB.	36
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....		39
3.1.	Kerangka Teori	39
3.2.	Kerangka Konsep.....	43
3.3.	Hipotesis	43
BAB IV METODE PENELITIAN		44
4.1.	Rancangan Penelitian.....	44
4.2.	Populasi Sampel dan subjek Penelitian.....	45
4.2.1.	Kriteria Inklusi	45
4.2.2.	Kriteria Eksklusi.....	45
4.3.	Variabel dan Definisi Operasional.....	46
4.3.1.	Variabel Bebas	46

4.3.2. Variabel terikat.....	46
4.3.3. Definisi Operasional.....	47
4.4. Bahan/Materi Penelitian.....	48
4.5. Peralatan.....	48
4.6. Cara Penelitian dan Alur Kerja.....	49
4.6.1 Perolehan Ethical Clearance	49
4.6.2. Tahap Pembuatan Ekstrak Kunyit.....	49
4.6.3. Penentuan Dosis	50
4.6.4. Tahap Persiapan Tikus Wistar	50
4.6.5. Tahap Penyinaran UV-B	51
4.7. Alur Penelitian	52
4.8. Analisis Data.....	53
4.9. Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	53
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	54
5.1 Hasil Penelitian.....	54
5.1.1 Hasil analisis kadar flavonoid dan total fenol ekstrak etanol kunyit (EEK)	54
5.1.2 Gambaran tingkat kelembaban kulit tikus yang dipapar sinar UVB pada hari ke 1.	55
5.1.3 Pengaruh Pemberian ekstrak etanol kunyit terhadap kadar IL-6.	59
5.1.4 Pengaruh Pemberian ekstrak etanol kunyit terhadap kadar IL-10.	60
5.2 Pembahasan.....	62
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	66
6.1. Kesimpulan.....	66
6.2. Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA	67
Lampiran	75
1. <i>Ethical Clearance</i>	75
2. Hasil Penelitian.....	76
3. Dokumentasi Penelitian.....	80

DAFTAR SINGKATAN

COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleat acid</i>
NF- κ B	: <i>nuclear Factor Kappa B</i>
NMF	: <i>Natural Moisturizing Factor</i>
O ₂	: <i>superoksida</i>
PDGF	: <i>Platelet- derived Growth Factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TEWL	: <i>Transepidermal Water Loss</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
UVA	: <i>Ultraviolet A</i>
UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
UVC	: <i>Ultraviolet C</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Rimpang kunyit.....	17
Gambar 2.2. Struktur Kimia Curcumin, <i>Demethoxycurcumin</i> dan <i>Bisdemetothoxycurcumin</i>	21
Gambar 2. 3 Struktur Kulit.....	25
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	42
Gambar 3.2. Kerangka Konsep	43
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian	44
Gambar 4.2. Alur Penelitian.....	52
Gambar 5.1 Pengukuran kulit tikus kondisi kelembaban kulit normal sebelum paparan sinar UVB.....	56
Gambar 5.2 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 1 dengan kondisi kelembaban kulit normal.....	56
Gambar 5.3 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 3 dengan kondisi kelembaban kulit kering(kiri) dan sangat kering (kanan).	57
Gambar 5.4 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 7 dengan kondisi kelembaban kulit sangat kering.....	58
Gambar 5.5 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 14 dengan kondisi kelembaban kulit sangat kering.....	58
Gambar 5.6 Rata-rata kadar IL-6 antar kelompok perlakuan	60
Gambar 5.7 Rata-rata kadar IL-10 antar kelompok perlakuan	61

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 5.1 Pengukuran tingkat kelembaban kulit tikus hari ke-1, ke-3, ke-7 dan ke-14.	55
Tabel 5.2 Rata-rata kadar IL-6, normalitas dan homogenitas dan uji One way anova antar kelompok perlakuan.....	59
Tabel 5.3 Rata-rata kadar IL-10, normalitas dan homogenitas dan uji <i>One way anova</i> antar kelompok perlakuan.....	60



ABSTRAK

Latar Belakang: paparan Sinar UVB pada kulit menyebabkan eritema, kulit kasar, kendur, berkerut, kurang berkilau dan meningkatkan risiko penyakit kulit, menyebabkan penurunan kelembaban kulit dan penuaan dini. Kunyit mengandung beberapa zat aktif yaitu *curcumin* yang memiliki peran sebagai agen anti inflamasi. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit terhadap kadar IL-6, IL-10 dan kelembaban kulit yang terpapar sinar UV-B.

Metode: penelitian eksperimen *Post Test Only Control Group Design* menggunakan 24 ekor tikus *Wistar* dengan 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok tikus sehat (K1), kelompok kontrol negatif (K2) tikus dipapar sinar UV-B tanpa intervensi, Kelompok (K3) tikus diberi ekstrak etanol kunyit (EEK) dosis 100 mg/kg BB secara oral dan dipapar sinar UV-B, dan Kelompok (K4) tikus diberi EEK dosis 200 mg/kg BB dan dipapar sinar UV-B. Analisa data menggunakan uji statistik *One way anova*.

Hasil: subjek tikus pada kelompok K2, K3 dan K4 mengalami kulit sangat kering, kemerahan, garis kerutan yang sangat jelas dan terjadinya pengelupasan pada kulit setelah paparan sinar UVB selama 14 hari. Rata-rata kadar IL-6 kelompok (K1) 4,36 ng/L \pm 0,75, (K2) 4,46 ng/L \pm 0,74, (K3) 3,76ng/L \pm 0,59, dan (K4) 1,846 ng/L \pm 0,24, uji *One Way Anova* p=0,000 (p<0,05). Rata-rata kadar IL-10 Kelompok (K1) 285,34 pg/mL \pm 45,54, (K2) 306,89pg/mL \pm 45,54, (K3)376,48 pg/mL \pm 78,24, (K4)351,06pg/mL \pm 78,24, uji *One Way Anova* p=0,001 (p<0,05).

Kesimpulan: pemberian ekstrak etanol kunyit (EEK) secara oral berpengaruh terhadap kadar IL-6 dan kadar IL-10 pada kulit yang terpapar sinar UVB selama 14 hari perlakuan yang menyebabkan tingkat kelembaban kulit menjadi sangat kering.

Kata Kunci: Ekstrak etanol kunyit, kadar IL-6, kadar IL-10, UVB

ABSTRACT

Background UVB exposure to the skin causes erythema, rough, sagging, wrinkled, less shiny skin and increases the risk of skin diseases, causing decreased skin moisture and premature aging. Turmeric contains several active substances, namely curcumin which has a role as an anti-inflammatory agent. The study to determine the effect of administering turmeric ethanol extract on IL-6, IL-10 levels and skin moisture exposed to UV-B rays.

Method: experimental research Post Test Only Control Group Design using 24 Wistar rats with 4 treatment groups, namely healthy rat group (K1), negative control group (K2) rats exposed to UV-B rays without intervention, Group (K3) rats given turmeric ethanol extract (EEK) dose of 100 mg/kg BW orally and exposed to UV-B rays, and Group (K4) rats given EEK dose of 200 mg/kg BW and exposed to UV-B rays. Data analysis using One way anova statistical test.

Results: rat subjects in groups K2, K3 and K4 experienced very dry skin, redness, very clear wrinkles and peeling of the skin after exposure to UVB rays for 14 days. The average IL-6 levels of group (K1) were $4.36 \text{ ng/L} \pm 0.75$, (K2) $4.46 \text{ ng/L} \pm 0.74$, (K3) $3.76 \text{ ng/L} \pm 0.59$, and (K4) $1.846 \text{ ng/L} \pm 0.24$, One Way Anova test $p=0.000$ ($p<0.05$). Mean IL-10 levels in Group (K1) $285.34 \text{ pg/mL} \pm 45.54$, (K2) $306.89 \text{ pg/mL} \pm 45.54$, (K3) $376.48 \text{ pg/mL} \pm 78.24$, (K4) $351.06 \text{ pg/mL} \pm 78.24$, One Way Anova test $p=0.001$ ($p<0.05$).

Conclusion: oral administration of turmeric ethanol extract (EEK) affects IL-6 and IL-10 levels in skin exposed to UVB rays for 14 days of treatment which causes the skin moisture level to become very dry.

Keywords: Turmeric ethanol extract, IL-6 levels, IL-10 levels, UVB

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Paparan Sinar Ultraviolet B (UVB) pada kulit dapat menyebabkan *photoaging* dimana kulit menjadi eritema, kasar, kendur, berkerut, kurang berkilau dan meningkatkan risiko penyakit kulit akhirnya bisa menyebabkan penurunan kelembaban kulit dan penuaan dini.¹ Paparan UV-B dapat langsung berinteraksi dengan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) yang menghasilkan fotoproduk dimer timin. Radiasi UV-B dapat meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan oksidatif destruktif stres, merusak struktur dan fungsi sel, memediasi inflamasi, mengurangi kolagen dan serat elastis.^{2,3} 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 proinflamasi, seperti TNF- α , IL-1, IL-6 sehingga akan muncul sitokin anti inflamasi salah satunya yaitu IL-10.⁴⁻⁶ Reaksi inflamasi dapat memicu penurunan kelembaban kulit yang ditandai penurunan kadar air ini bisa dalam subkutan sampai kurang dari 10% sehingga kulit terlihat bersisik, kasar, dan kering.⁷ Saat ini banyak obat maupun tanaman herbal yang dipakai untuk kesehatan dan kecantikan. Salah satu tanaman obat yang telah banyak digunakan untuk kesehatan adalah kunyit (*Curcuma longa* Linn.).⁸ Kunyit mengandung beberapa zat aktif yaitu *curcumin*, dihidrokurkumin, desmetoksikurkumin, minyak atsiri, dan lemak.

Curcumin yang merupakan zat aktif dari kunyit memiliki peran sebagai agen antiinflamasi. Namun hingga saat ini penelitian tentang kadar IL-6, IL-10 dan kelembaban kulit dalam waktu yang bersamaan belum banyak diteliti. Oleh karena itu, perlu untuk mengeksplor data terkait tanaman kunyit⁸.

Menurut U.S. National Health Interview Survey tahun 2010 dan National Sun Survey (Kanada) tahun 2006, 37% orang dewasa melaporkan setidaknya terjadi satu sunburn pertahun selama musim panas. Penelitian yang dilakukan pada 720 responden, didapatkan bahwa wajah merupakan bagian tubuh yang diprioritaskan untuk dilindungi.⁹ Kebanyakan responden memilih untuk melindungi kulitnya dengan memakai baju lengan panjang dan celana panjang (60,7%) dibandingkan menggunakan tabir surya. Sebanyak 41% responden melaporkan adanya pajanan matahari kurang dari 2 jam, dan persentase lebih kecil dilaporkan untuk 2 sampai 4 jam pajanan (29%) atau lebih dari 4 jam pajanan (17%), dan 13% responden tidak melakukan aktivitas di bawah sinar matahari dari pukul 11:00 sampai jam 4:00 siang atau tidak terpajan matahari pada musim panas.⁹ Di Indonesia, sebanyak 57,3% berfokus terhadap pajanan sinar UV atau sinar matahari. Dengan demikian di Indonesia, yang memiliki dua musim, kejadian kulit terbakar sinar matahari sering dijumpai. Prevalensi kulit kering atau xerosis di Indonesia adalah 50 %- 80 %. Sedangkan pada beberapa negara lain seperti Brazil, Australia, Turki, dan lain lain adalah 35 % - 70%.¹⁰

Penelitian senyawa kurkumin dalam kunyit yang berpotensi meningkatkan *interleukin-10* (IL-10) setelah latihan intensitas tinggi

menunjukkan bahwa pemberian kurkumin dosis 400 mg dapat meningkatkan kadar IL-10.¹¹ Penelitian pengaruh gel kurkumin pada biomarker inflamasi dan anti inflamasi pada periodontitis yang diinduksi secara eksperimental pada tikus: studi biokimia dan imunologi memberikan efek anti-inflamasi setelah 6 minggu pemakaian.⁸ Efek kurkumin dapat menekan reaksi inflamasi, meningkatkan proliferasi fibroblast, pembentukan jaringan granulasi serta deposisi kolagen pada tikus dengan luka.¹²

Kandungan zat aktif ekstrak kunyit memiliki potensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi sehingga dapat menjadi solusi sebagai agen fotoprotektif yang aman melindungi kulit dari kerusakan akibat sinar UV-B serta dapat menjaga kelembaban kulit. Perlunya dilakukan penelitian untuk menguji pengaruh ekstrak kunyit terhadap kadar IL-6, IL-10 dan kelembaban kulit pada tikus yang terpapar sinar UV-B.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian diatas, maka rumusan masalah yang diajukan adalah sebagai berikut;

Apakah pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa linn*) dapat berpengaruh terhadap kadar IL-6, IL-10 dan kelembaban kulit pada tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit terhadap kadar IL-6, IL-10 dan kelembaban kulit pada tikus Wistar yang terpapar 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 peroral terhadap kadar IL-6 pada tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB secara peroral terhadap kadar IL-10 pada tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB secara peroral terhadap kelembaban kulit pada tikus Wistar yang terpapar 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

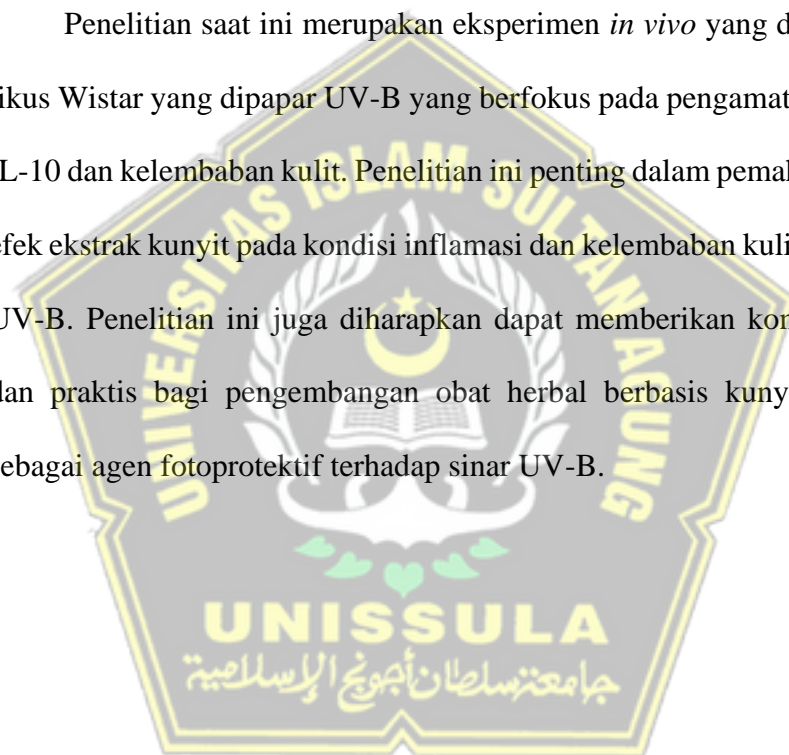
No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1	Baffirman, Afiffan Yulfadinata, Apri Agus, Novadri Ayudi. ¹¹	<i>Curcumin: Compound in Turmeric that Has the Potential to Increase Serum Interleukin-10 (IL-10) Levels After High-Intensity Exercise</i>	Eksperimental menggunakan desain pre and post control group design.	Pemberian kurkumin dosis 400 mg setelah latihan intensitas tinggi dapat meningkatkan kadar IL-10 serum
2	Cenar Anwar Muhammad, Khadejjah Mohammad Ali, Arram Mohammad sha, Sharhang Sarwat Gul. ⁸	Pengaruh gel Kurkumin pada biomarker inflamasi dan anti inflamasi pada periodontitis yang diinduksi secara eksperimental pada tikus: studi biokimia dan imunologi	Eksperimental dengan metode post test control group design	aplikasi tambahan Curcumin lokal pada SRP memiliki efek anti-inflamasi yang sebanding dengan tetrasiklin untuk pengobatan EP pada tikus. Kurkumin memiliki efek yang sebanding dalam pengurangan biomarker inflamasi (MMP-8, IL-6, CRP, dan ALP) dan peningkatan biomarker anti inflamasi (IL-10) dibandingkan tetrasiklin setelah 6 minggu.
3	Aletheia Threskeia, Willy Sandhika, Retno Pudji Rahayu. ¹²	<i>Effect of Turmeric (Curcuma longa) Extract Administration on Tumor Necrosis Factor Alpha and Type 1 Collagen Expression in UVB-light radiated BALB/c Mice</i>	Eksperimental posttest only control group design	Penurunan ekspresi nekrosis tumor yang signifikan sehingga C. longa memiliki potensi fotoprotektor dalam mencegah photoaging.

4	Alida Widyawati, Sukasihati, Kharina Putrer, Shalsabila Azura Nasution. ¹³	<i>Skin Moisture Profile of Normal Skin and Inflammatory Skin Disease Using Skin Analyzer</i>	Penelitian menggunakan cross-sectional	Kombinasi kurkumin dan luteolin secara sinergis menghambat adhesi monosit yang diinduksi TNF-a ke sel endotel dan ekspresi MCP-1 dan VCAM-1 melalui penekanan translokasi NF-kB ke dalam nucleus sehingga kelembaban kulit normal dan tidak kering.
5	Fernando O Araujo, Matheus B Felicio, Cassio F.Lima, Mayra S. Picollo. ¹⁴	<i>Antioxidant and anti-inflammatory activity of curcumin transdermal gel in an IL-10 knockout mouse model of inflammatory bowel disease</i>	Optimasi Metode pembuatan gel menggunakan ekstrak.	Menunjukkan bahwa gel transdermal kurkumin memberikan efek perlindungan terhadap stres oksidatif.
6	Parvin Mahzouni, Salar Nasr Esfahani, Mohsen Minaiyan, Gholamreza Asghari, Mozhan Saeidi. ¹⁵	<i>Anti-Inflammatory Effect of Curcuma longa on Ulcerative Colitis Caused via AcOH in Rats</i>	Eksperimental dengan metode post test control group design	Penggunaan dosis 50, 100, dan 200 mg/kg ekstrak kunyit dengan pelarut hidroalkohol efektif dalam mengurangi berat kolon distal (8 cm) sebagai penanda jaringan peradangan dan edema sedangkan dengan pelarut fraksi kloroform dengan dosis 200 mg/kg efektif dalam mengurangi keparahan dan luas ulkus, peradangan mukosa, kerusakan kriptus, keterlibatan invasif, dan indeks kolitis total.

Berdasarkan literatur penelitian terdahulu dan penelitian eksperimental yang akan dilakukan, dapat diidentifikasi persamaan dan perbedaan yang

relevan. Secara keseluruhan, memiliki fokus yang sama, yaitu menginvestigasi atau mengembangkan produk herbal yang dapat mengatasi efek antiinflamasi, fotoprotektor dan agen penyembuhan luka. Salah satu persamaan yang mencolok adalah penggunaan ekstrak kunyit sebagai bahan utama dalam penelitian ini, menunjukkan potensi penting tanaman ini dalam pengembangan produk perawatan kulit.

Penelitian saat ini merupakan eksperimen *in vivo* yang dilakukan pada tikus Wistar yang dipapar UV-B yang berfokus pada pengamatan kadar IL-6, IL-10 dan kelembaban kulit. Penelitian ini penting dalam pemahaman tentang efek ekstrak kunyit pada kondisi inflamasi dan kelembaban kulit yang dipapar UV-B. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dan praktis bagi pengembangan obat herbal berbasis kunyit untuk kulit sebagai agen fotoprotektif terhadap sinar UV-B.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Interleukin-6 (IL-6)

2.1.1. Definisi IL-6

Sitokin merupakan suatu molekul yang dihasilkan oleh sel, yang berperan sebagai mediator atau penghantar sinyal dari suatu sel, baik untuk menginduksi dari suatu sel ke sel lain maupun untuk menginduksi dirinya sendiri. Pada mulanya sitokin yang dihasilkan oleh monosit disebut monokin, sedangkan sitokin yang dihasilkan oleh limfosit disebut limfokin.¹⁶

IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam aktivasi neutrophil, maturasi makrofag, differensiasi dari limfosit T sitotoksik dan sel NK. Mediator penting dalam induksi dan mengontrol sintesa protein fase akut pada trauma, infeksi, maupun pembedahan. Setelah kejadian cedera, konsentrasi plasma IL-6 dideteksi dalam waktu 60 menit dengan konsentrasi puncak antara 4 sampai 6 jam, dan bertahan hingga 10 hari. IL 6 dianggap relevan sebagai marker dari derajat kerusakan sel dalam proses inflamasi.¹⁷

IL-6 dinilai sebagai sitokin yang memiliki banyak fungsi. IL-6 berefek pada sel target dengan mengikat reseptor membrane yang spesifik IL-6 (IL-6R), yang mengaktifkan glikoprotein transduser 130 (gp130), sub unit dari kelompok IL-6R. Sel yang tidak terikat membrane IL-6R, masih dapat bereaksi terhadap IL-6 ketika IL-6 terikat dalam bentuk IL-6R yang terlarut IL-6/kompleks IL-6R terlarut mengaktifkan gp 130, yang diekspresikan pada sebagian besar sel-sel.¹⁸

2.1.2. Mekanisme aktivasi IL-6

Salah satu sitokin proinflamasi yang diproduksi dalam berbagai situasi darurat, interleukin 6 (IL-6) berfungsi sebagai mediator dalam berbagai situasi darurat dan memicu sinyal peringatan ke seluruh tubuh. Reseptor pengenalan patogen (PRR) pada sel kekebalan seperti monosit dan makrofag mengidentifikasi indikator spesifik patogen eksogen, juga disebut sebagai pola molekuler, pada lesi yang terinfeksi.¹⁹ *Toll like receptor* (TLRs) mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan, NFκB, meningkatkan transkripsi mRNA sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF-α, dan IL-1β. TNF-α dan IL-1β kemudian merangsang faktor transkripsi untuk menghasilkan IL-6.²⁰

Proliferasi dan diferensiasi sel manusia secara signifikan dipengaruhi oleh IL-6, suatu sitokin pro-inflamasi yang juga memicu produksi banyak protein yang terkait dengan peradangan akut. Sitokin penting, IL-6, dilepaskan sebagai respons terhadap invasi patogen atau cedera jaringan, memulai respons imunologis, hematopoiesis, reaksi fase akut, dan persiapan organ dalam lainnya yang mengarah pada pertahanan tubuh. Meskipun demikian, sejumlah gangguan inflamasi terkait dengan tingginya tingkat produksi IL-6.^{21,22}

Sitokin proinflamasi IL-6 diproduksi sebagai respons terhadap infeksi atau kerusakan jaringan dan berperan dalam respons imun bawaan dan adaptif. Sebagai bagian dari mekanisme pertahanan inang untuk memberantas sel yang terinfeksi atau jaringan yang rusak, sel imun bawaan, seperti makrofag, melepaskan IL-6 ketika mereka mengidentifikasi pola molekuler

terkait kerusakan (DAMPs) atau pola molekuler terkait patogen (PAMPs). Gangguan inflamasi kronis mungkin timbul akibat produksi IL-6 yang berlebihan. Sejumlah penyakit inflamasi akut dipengaruhi oleh sitokin ini, yang merupakan mediator inflamasi. Beberapa sub tipe sel imun, termasuk monosit dan makrofag, serta sel nonimun, seperti fibroblas, sel mesenkim, dan sel endotel vaskular, menghasilkan IL-6 dalam konteks peradangan akut sebagai respons terhadap aktivasi oleh PAMPs/DAMPs atau rangsangan lainnya.²³

IL-6 memicu produksi sitokin proinflamasi dari keratinosit, sel endotel, sel stroma, dan makrofag jaringan ketika dilepaskan pada awal respons terhadap cedera. Kemotaksis leukosit pada luka juga terlihat diinduksi oleh IL-6.²⁴ Sinyal IL-6 bertugas menyebabkan lingkungan beralih ke kondisi perbaikan ketika peradangan memburuk. Mengontrol proses penyembuhan, karena sinyal proinflamasi yang tidak tepat dapat menyebabkan luka lebih lambat sembuh dan lebih rentan terhadap infeksi.²⁵

Trans-sinyal IL-6, dimana sIL-6R/IL-6 berasosiasi dengan gp130 dan menginisiasi jalur pensinyalan JAK/STAT dan MAPK, merangsang migrasi fibroblas ke lokasi cedera. Fibroblas bertanggung jawab untuk memproduksi perancah kolagen dan fibronektin yang diperlukan untuk epitelisasi. Pensinyalan IL-6 membantu memulai interaksi profibrotik fibroblas/keratinosit: induksi IL-6 pada produksi sitokin proinflamasi pada makrofag/monosit terjadi melalui jalur pensinyalan MAPK dan NFkB. Monosit dan makrofag mengeluarkan IL-1 β dan TNF- α , sebagai respons

terhadap paparan IL-6, yang menginduksi produksi faktor pertumbuhan keratinosit (KGF) oleh fibroblast. KGF adalah activator keratinosit yang kuat yang meningkatkan proliferasi dan migrasinya. Selanjutnya, keratinosit menghasilkan oncostatin M (anggota lain dari keluarga sitokin IL-6), yang bertindak secara parakrin untuk merangsang sinyal STAT3 profibrotik pada fibroblas dermal.²⁶

IL-6 mengatur polarisasi makrofag M2, kemungkinan melalui peningkatan regulasi reseptor IL-4. Sel M2 penting untuk perbaikan luka tahap akhir, mengekspresikan TGF- β dan IL-10 yang bersifat anti-inflamasi. TGF- β adalah aktivator penting jalur kolagen-I pada fibroblas, memfasilitasi deposisi ECM, dan sebagai penghambat degradasi ECM, dengan mendorong penghambat jaringan metalloproteinases 1 (TIMP-1). Penutupan luka bergantung pada diferensiasi fibroblas menjadi myofibroblast yang mengekspresikan aktin otot polos alfa (α -SMA), yang berkontraksi untuk menyatukan tepi luka. IL-6 mengatur diferensiasi fibroblast menjadi miofibroblas melalui ekspresi parakrin TGF- β di lokasi luka, dan secara langsung pada fibroblas melalui jalur JAK/ERK.²⁶

2.2. Interleukin 10 (IL-10)

2.2.1. Definisi IL-10

IL-10 adalah mediator protein yang terdiri atas 3 polipeptida 178 asam amino. Berat molekul kira-kira antara 17kD, 18kD, 19kD dan 20kD yang terukur dengan menggunakan analisis elektroforesis. IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi dalam sistem imun. IL-10 berfungsi inhibitor kuat

terhadap produksi sitokin oleh Th1 termasuk IL-2 dan IFN γ . Fungsi utamanya adalah menghambat dan menghilangkan inflamasi, selain mengendalikan perkembangan dan diferensiasi sel B, sel NK, sel Th, sel CD8, mastosit, granulosit, sel dendrit keratinosit dan sel endotelial.⁵

2.2.2. Mekanisme aktivasi IL-10

IL-10 adalah salah satu sitokin yang diproduksi oleh sel T helper dan sel tumor. IL-10 bekerja pada sistem imun manusia dan memiliki fungsi sebagai anti-inflamasi.¹⁶ IL-10 adalah sitokin yang terlibat sebagai anti inflamasi selama terjadinya infeksi. IL-10 diproduksi hampir semua sel imun seperti sel B, sel mast, granulosit (neutrophil, basophil, eosinophil), makrofag, sel dendritic, dan beberapa sub sel set T. IL-10 berperan sebagai agen pengatur post transcriptional ditingkat seluler untuk menekan messenger RNA (mRNA) untuk menstabilkan protein HuR (Human antigen R). IL-10 dapat menghambat jalur persinyalan apoptosis melalui jalur p38 Mitogen Activated Of Transcription (MAPK), melalui Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3), sehingga menghambat kematian jaringan dan disfungsi organ setelah cedera.²⁷

IL-10 merupakan protein yang berfungsi sebagai mediator peptida yang dihasilkan oleh sel suatu reaksi imunologik, berfungsi sebagai pengkodean/signal intraseluler antar sel dalam pengaturan respon inflamasi lokal maupun sistemik.¹⁶

Radiasi UVB dosis rendah diketahui menekan setidaknya dua populasi efektor lokal: sel Th1 dan Th2 . Th1 merupakan respon imun seluler pada

manusia dan hewan pengerat, seperti populasi menghasilkan IL-2, limfotoksin dan IFN, sedangkan penolakan terhadap tumor kulit yang diinduksi UVB, hipersensitivitas sel Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10.⁶

2.3.Kelembaban Kulit

2.3.1. Pengertian Kelembaban Kulit

Kelembaban kulit merupakan kadar air yang berada di dalam kulit, yang dipengaruhi oleh berbagai faktor endogen dan eksogen. Kelembaban kulit adalah keadaan penurunan kadar kelembaban kulit disebabkan karena peningkatan Transepidermal Water Lost (TEWL) akibat adanya gangguan pada kulit yang menyebabkan penguapan air ke atmosfer. Pada lansia, penurunan kelembaban kulit disebabkan oleh perubahan struktur lapisan kulit berupa perubahan komposisi lipid SC dan perubahan diferensiasi epidermal.²⁸

Kelembaban kulit adalah kondisi yang dipengaruhi oleh kadar air dalam kulit. Apabila tingkat kelembaban kulit rendah atau kadar air tidak adekuat dapat menyebabkan kulit kering atau xerosis cutis. Kadar air dalam stratum corneum (SC) pada kulit normal kira-kira sekitar 10% pada lapisan luar dan sekitar 30% pada lapisan lebih dalam. Penurunan kadar air dalam SC sampai kurang dari 10% akan menyebabkan kulit terlihat bersisik, kasar, dan kering.^{28,29}

2.3.2. Mekanisme Kelembaban Kulit

Kulit secara alami memiliki mekanisme mencegah kurangnya kadar air pada SC, yaitu dengan adanya sebuah senyawa intraseluler, natural moisturizing

factor (NMF), yang dihasilkan oleh badan lamella ini bersifat sangat higroskopis sehingga menarik air agar turgiditas korneosit terjaga.²⁸

Kulit juga kehilangan air setiap harinya atau biasa disebut dengan transepidermal water loss (TEWL) yaitu sejumlah air yang berevaporasi ke lingkungan eksternal karena adanya gradien tekanan uap air. TEWL merupakan suatu jumlah air per satuan luas kulit dan per unit satuan waktu yang keluar dari tubuh melewati kulit menuju ke atmosfer melalui proses difusi dan penguapan. Kulit setiap orang diperlengkapi oleh NMF, namun pada beberapa orang atau beberapa kondisi, NMF tersebut ternyata masih kurang untuk mengimbangi TEWL sehingga kulit membutuhkan pertolongan dalam menjaga kelembabannya contohnya pelembap yang dapat meningkatkan hidrasi kulit dan mengurangi penguapan air dari kulit sehingga kadar air dalam kulit dapat terjaga.²⁸

2.4. *Skin Analyzer*

2.4.1. Pengertian *Skin Analyzer*

Skin Analyzer merupakan sebuah perangkat yang dirancang untuk mendiagnosis keadaan pada kulit. *Skin Analyzer* mempunyai sistem terintegrasi untuk mendukung diagnosis dokter yang tidak hanya meliputi lapisan kulit teratas, melainkan juga mampu memperlihatkan sisi lebih dalam dari lapisan kulit.³⁰

Tabel 2.1. Parameter Kelembaban Kulit.³⁰

No.	Parameter	Keterangan
1	$\leq 33\%$	<i>Very Dry Skin</i>
2	34-37%	<i>Dry Skin</i>
3	38-42%	<i>Normal Skin</i>
4	43-46%	<i>Moist Skin</i>

Skin Analyzer dapat mengukur kadar air sehingga dapat dipastikan kelembaban kulit. Banyak jenis *Skin Analyzer* salah satunya yaitu Aramo. Pada alat uji Aramo, kulit terdehidrasi ditandai dengan kadar air 0-29, kulit normal memiliki kadar air 30-44, dan kulit hidrasi mempunyai kadar air 45-100.^{30,31}

2.5. Kunyit (*Curcuma longa L.*)

2.5.1. Morfologi Kunyit (*Curcuma longa L.*)

Kunyit (*Curcuma longa Linn*) adalah salah satu tanaman rempah dan obat asli dari wilayah Asia Tenggara, umumnya tanaman ini digunakan baik sebagai pelengkap bumbu masakan, jamu atau obat untuk menjaga Kesehatan dan kecantikan seperti pemakaian dalam perawatan kulit dan wajah. Kunyit tergolong dalam kelompok jahe-jahean (*Zingiberaceae*). Kunyit memiliki nama lokal ditiap daerahnya, seperti kurkuma (Belanda), kunyit (Indonesia, Malaysia), turmeric (Inggris), kunir (Jawa), koneng (Sunda) dan masih banyak lagi lainnya. Kunyit merupakan tumbuhan semak dengan tinggi ± 70 cm, memiliki batang semu, tegak, bulat, membentuk rimpang, hijau kekuningan.³²

Daun kunyit berbentuk memanjang dengan permukaan agak kasar, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, panjang 20-40 cm, lebar 8-12,5 cm, pertulangan daun menyirip, permukaan daun berwarna hijau pucat, dan satu tanaman memiliki 6-10 helai daun. Bunga kunyit berbentuk kerucut runcing berwarna putih atau kuning muda dengan pangkal berwarna putih, perbungaan bersifat majemuk, tangkai bunga berambut, bersisik dengan

panjang tangkai mencapai 16-40 cm, memiliki mahkota bunga dengan panjang \pm 3 cm, lebar \pm 1,5 cm. rimpang kunyit atau disebut akar rimpang berbentuk bulat panjang dan membentuk cabang yang ada di dalam tanah.³³

Rimpang kunyit terdiri atas rimpang induk dan tunas atau cabang rimpang. Warna kulit rimpang jingga kecoklatan sedangkan warna daging rimpang jingga kekuningan dengan bau khasnya yang pahit dan pedas. Rimpang cabang/ tunas akan terus berkembang menjadi cabang-cabang baru sehingga berbentuk rumpun. Lebar rumpun bisa mencapai 24,1cm dan Panjang rimpang mencapai 22,5 cm. Rimpang tua memiliki ketebalan 4.06 cm sedangkan rimpang muda memiliki ketebalan 1,61 cm. Rimpang kunyit tua inilah yang lebih sering digunakan sebagai obat.^{32,33}

Kunyit merupakan jenis rempah-rempah yang sangat dikenal masyarakat di seluruh Indonesia. Kunyit tumbuh dengan baik di wilayah Asia, khususnya Asia Tenggara. Tanaman ini dapat tumbuh di dataran rendah mulai 240 mdpl hingga ketinggian 2.000 mdl. Tanaman kunyit memerlukan jenis tanah ringan dengan bahan organik tinggi seperti tanah lempung berpasir yang terbebas dari genangan air.³²

Klasifikasi kunyit adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae*
- Divisi : *Spermatophita*
- Subdivisi : *Angiospermae*
- Kelas : *Monocotyledonae*
- Ordo : *Zingiberales*

Famili : *Zingiberaceae*

Genus : *Curcuma*

Spesies : *Curcuma longa* Linn.

Kunyit merupakan tanaman semak, berbatang semu, tegak, tinggi dapat mencapai 70 cm. Daun tunggal bentuk lanset memanjang, helai daun tipis, tepi rata dan berwarna hijau pucat. Rimpang berkulit coklat, bersisik, dan jika diiris bagian dalamnya berwarna kuning seperti pada Gambar 2.1. Rimpang merupakan bagian utama dari tanaman kunyit. Rimpang tumbuh menjalar, umbi utama berbentuk elips sebesar 5-8 cm dengan tebal 1,5 cm. Mutu rimpang dinilai berdasarkan kehalusan permukaan rimpang, kekerasan, warna bagian tengah rimpang, rasa, aroma serta kadar air.³⁴



Gambar 2.1. Rimpang kunyit.³⁴

Senyawa aktif yang paling banyak terkandung dalam rimpang kunyit adalah minyak atsiri dan kurkumin³⁵. Kurkumin memiliki sifat tidak mudah menguap dengan pemanasan, tidak larut dengan air tetapi larut dalam larutan alkali serta agak larut di dalam eter dan asam asetat pekat.³⁴

2.5.2. Kandungan Kunyit (*Curcuma longa L.*)

Kandungan zat-zat kimia yang terdapat dalam rimpang kunyit adalah sebagai berikut:

- a. Zat warna kurkuminoid yang merupakan suatu senyawa diarilheptanoid 3-4% yang terdiri dari Curcumin, dihidrokurkumin, desmetoksikurkumin dan bisdesmetoksikurkumin.
- b. Minyak atsiri 2-5% yang terdiri dari seskuiterpen dan turunan fenilpropana turmeron (aril-turmeron, alpha turmeron dan beta turmeron), kurlon kurkumol, atlanton, bisabolen, seskuifellandren, zingiberin, aril kurkumen, humulen.
- c. Arabinosa, fruktosa, glukosa, pati, tanin dan dammar
- d. Mineral yaitu magnesium besi, mangan, kalsium, natrium, kalium, timbal, seng, kobalt, aluminium dan bismuth
- e. Kunyit juga mengandung Lemak sebanyak 1 sampai 3%, Karbohidrat sebanyak 3%, Protein 30%, Pati 8%, Vitamin C 45-55%.³²

Kandungan utama kunyit adalah kurkumin dan minyak asiri yang berfungsi untuk pengobatan hepatitis, antioksidan, gangguan pencernaan, anti mikrob, anti kolesterol, anti HIV, anti tumor (menginduksi apoptosis), menghambat perkembangan sel tumor payudara, menghambat proliferasi sel tumor pada usus besar, anti invasi, anti rheumatoid arthritis (reumatik), diabetes melitus, tifus, usus buntu, disentri, sakit keputihan; haid tidak lancar, perut mulas saat haid, memperlancar ASI; amandel, berak lendir, morbili, cangkrang (*waterproken*). Kunyit juga mempunyai prospek yang

cerah pada sektor industri hilir dalam berbagai bentuk misalnya seperti ekstrak, minyak, pati, makanan/minuman, kosmetika.³⁶

2.5.3. Manfaat Kunyit

Mekanisme kerja kunyit sebagai antiinflamasi antara lain dengan menghambat teraktivasinya Nuclear Factor kappa Beta (NF-kB). NF-kB adalah kompleks protein yang mengontrol transkripsi Deoxyribonucleic acid (DNA), ditemukan hampir di semua jenis sel hewan dan terlibat dalam respon seluler terhadap rangsangan seperti sitokin, stres, radikal bebas, radiasi, bakteri atau virus. Kompleks protein NF-kB biasanya terletak di sitoplasma dalam bentuk tidak aktif dengan mengikat protein inhibitor yaitu I κ B. Adanya rangsangan menyebabkan fosforilasi I κ B sehingga NF-kB terlepas dan bertranslokasi menuju nukleus untuk menginduksi ekspresi gen. Pemberian kunyit ini mampu mencegah terlepasnya NF-kB dari I κ B sehingga tidak terjadi aktivasi NF-kB.³⁷

Kunyit juga memiliki manfaat sebagai antioksidan karena mengandung senyawa fenolik. Atom H dari senyawa fenolik sangat potensial sebagai antioksidan. Kurkumin pada kunyit lebih aktif dibanding dengan vitamin E dan beta karoten. Hal ini dikarenakan peranan kurkumin sebagai antioksidan yang menangkap radikal bebas tidak lepas dari struktur senyawa kurkumin. Kurkumin mempunyai gugus penting dalam proses antioksidan tersebut. Struktur kurkumin terdiri dari gugus hidroksi fenolik dan gugus β diketon. Gugus hidroksi fenolik berfungsi sebagai penangkap radikal bebas pada fase pertama mekanisme antioksidatif. Pada struktur senyawa kurkumin terdapat

2 gugus fenolik, sehingga 1 molekul kurkumin dapat menangkal 2 radikal bebas. Gugus β diketon berfungsi sebagai penangkap radikal pada fase berikutnya³⁸. Senyawa antioksidan adalah senyawa yang diperlukan tubuh untuk menangkap radikal bebas di dalam tubuh sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan terhadap sel normal, protein dan lemak. Cara mendapatkan antioksidan meliputi :

a. Eksogen

Antioksidan didapatkan dari luar tubuh melalui makanan atau minuman, misalnya dari kunyit, vitamin C, Vitamin E.

b. Endogen

Antioksidan dari dalam tubuh misalnya enzim *Superoksida Dismutase*, *Glutation Peroksidase* dan katalase.³⁹

2.6. Curcumin

Curcumin merupakan senyawa polifenol yang diekstrak dari rimpang kunyit (*Curcuma longa* Linn). *Curcumin* dilaporkan memiliki efek farmakologi 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,⁴⁰ kesehatan kardiovaskular,⁴¹ penyembuhan luka,⁴² anti- peradangan.⁴³ dan pengobatan penyakit neurodegeneratif dan kulit.⁴⁴

Curcumin merupakan polifenol lipofilik yaitu senyawa yang tidak larut dalam air dan stabil pada pH asam di lambung.⁴⁵ Walaupun *curcumin* merupakan senyawa utama *Curcuma longa*, namun *Curcuma longa* juga mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, karbohidrat, protein, and resins.⁴⁶ namun tidak

mengandung glikosida dan sterol. Selain senyawa tersebut *Curcuma longa* juga mengandung minyak atsiri.⁴⁶ *Curcuma longa* mengandung tiga jenis *curcuminoids*: yaitu *curcumin*, *demethoxy curcumin*, dan *bisdemethoxy curcumin*. *Curcumin* merupakan senyawa *diferuloylmethane* yang bertanggung jawab terhadap warna kuning pada *rhizoma C. longa*.⁴⁶ *Curcumin* merupakan larutan yang larut dalam ethanol, alkalis, ketone, *acetic acid* dan *chloroform*, namun tidak larut dalam air.⁴⁷



Gambar 2.2. Struktur Kimia Curcumin, *Demethoxycurcumin* dan *Bisdemethoxycurcumin*.⁴⁷

2.6.1 Mekanisme Curcumin menghambat superoksida dismutase

Kurkumin merupakan suatu polifenol alami yang banyak digunakan sebagai rempah-rempah, pewarna dan bahan tambahan makanan, telah terbukti memiliki efek terapeutik terhadap berbagai penyakit, sebagian besar karena sifat anti-oksidannya. Kurkumin juga mengurangi efisiensi sintesis melanin dan mempengaruhi membran sel. Namun, kurkumin dapat bertindak sebagai pro-oksidan ketika terkena cahaya biru, karena ketika terkena cahaya, kurkumin dapat menghasilkan oksigen singlet.⁴⁸

Struktur kimia kurkumin menentukan aktivitas antioksidannya, karena gugus fenolik OH dan β -diketon kurkumin terlibat dalam menetralkan radikal bebas, dan kapasitas penangkalannya yang relatif bergantung pada sifat radikal bebas. Penangkalan ROS oleh kurkumin dianggap sebagai proses yang sangat efektif yang menghasilkan radikal bebas sekunder yang jauh lebih tidak berbahaya. Dalam penelitian yang menggunakan makrofag baik secara in vitro maupun in vivo pada model tikus, kurkumin terbukti memiliki aktivitas penangkalan terhadap radikal bebas seperti anion radikal superoksida (O_2^-) dan radikal nitrit. Kurkumin juga efektif dalam menetralkan hidrogen peroksida (H_2O_2). Kurkumin juga menghambat peroksidasi linoleat, asam lemak tak jenuh ganda yang dapat dioksidasi untuk membentuk radikal asam lemak.⁴⁸

Produksi hidrogen peroksida (H_2O_2) yang bergantung pada superoksida dismutase (SOD) mendorong aktivitas invasif dan migrasi sel. ROS termasuk hidrogen peroksida (H_2O_2), adalah sekelompok molekul reaktif secara kimia yang berasal dari oksigen. Enzim antioksidan intrinsik memainkan peran penting

dalam regulasi stres oksidatif dalam sel. SOD adalah salah satu antioksidan seluler utama, dan dapat mengkatalisis konversi anion superoksida menjadi H_2O_2 , yang dibersihkan oleh katalase (CAT). Kurkumin secara signifikan menurunkan produksi ROS dan H_2O_2 yang diinduksi SOD dalam sel kanker pankreas. Curcumin, CAT (pemulung H_2O_2) dan penghambat PI3K mampu menekan migrasi dan invasi sel BxPC-3 dan Panc-1 yang diinduksi SOD. Diketahui bahwa H_2O_2 menginduksi aktivasi ERK dan Akt melalui sejumlah mekanisme. Misalnya, Nrf2 merupakan faktor transkripsi yang memainkan peran penting dalam mengendalikan respons terhadap stres oksidatif dengan mengatur enzim antioksidan. Aktivasi Nrf2 juga dapat dimediasi oleh jalur transduksi sinyal tambahan, seperti ERK, AMPK atau PI3K/Akt, yang memberikan efek antioksidan, yang memediasi peningkatan resistensi terhadap stres oksidatif.⁴⁹

2.7. Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.7.1. Definisi Kulit

Kulit adalah barrier yang memiliki fungsi penting seperti pelindung terhadap keadaan di luar tubuh, baik dari dampak fisik maupun zat kimia, mencegah pengeluaran air dari tubuh yang berlebih dan terlibat dalam pengaturan suhu. Luas permukaan kulit manusia dewasa kira-kira $1.5m^2$ dengan berat kurang lebih 15% dari total berat badan. Struktur dari kulit juga sangat kompleks dan bervariasi yang disesuaikan 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 merah muda pada telapak kaki dan tangan bayi, serta warna lebih gelap pada daerah genitalia orang dewasa. Kulit juga bervariasi mengenai ketebalannya. Kulit yang tipis terdapat pada daerah muka, yang lembut pada bagian leher dan badan. Kulit yang tebal dan tegang terdapat pada telapak tangan dan kaki orang dewasa.^{50,51}

2.7.2. Histologi Kulit

Kulit terbentuk oleh dua struktur yang berbeda, lapisan luar disebut epidermis yang terdiri dari sel-sel epitel dan lapisan dalam disebut dermis yang merupakan suatu lapisan jaringan ikat.⁵¹

a. Epidermis

Epidermis adalah penyusun terluar kulit 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 disusun oleh lima lapisan yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale (stratum Germinatum) yang tersusun dari paling luar menuju kedalam paling dalam.³¹

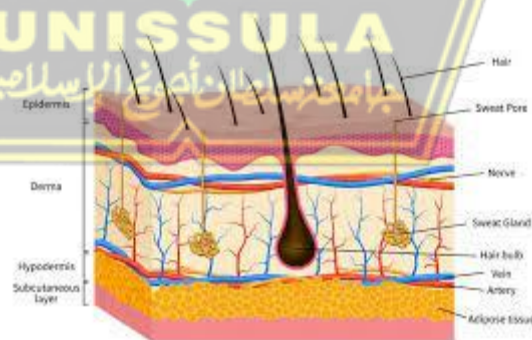
b. Dermis

Dermis disusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan kondisi. Pembentuk utama lapisan dermis adalah serabut kolagen dan elastin. Serat kolagen yang menebal dan pembentukan kolagen akan menurun seiring dengan bertambahnya umur. Pada serabut elastin akan terus

meningkat dan menebal. 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.^{52,53}

c. Subkutan

Lapisan subkutan merupakan lapisan dibawah dermis yang dibentuk oleh lapisan lemak. Pada bagian ini terdapat jaringan ikat yang membuat kulit terhubung secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Ukuran dan jumlahnya bervariasi menurut lokasi tubuh dan keadaan gizi individu. Berfungsi untuk suplai darah ke dermis untuk regenerasi. Pada bagian dermis terdapat folikel rambut, papilla rambut, kelenjar dan saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf dan sebagian serabut lemak.⁵⁴



Gambar 2. 3 Struktur Kulit.⁵²

2.7.3. Fisiologi Kulit

Fungsi utama kulit adalah proteksi, ekskresi, absorbs, prespsi, termoregulasi, pembentukan pigmen, pembentukan vitamin D dan keratinasi.⁵⁵

a. Proteksi

Kulit melindungi bagian tubuh dari gangguan fisik maupun mekanik, seperti tekanan, tarikan, gesekan, senyawa kimiawi seperti senyawa-senyawa yang bersifat iritan seperti lisol, karbol, asam, alkali kuat. Kulit juga melindungi dari gangguan yang bersifat panas seperti radiasi, pancaran cahaya UV. Pada gangguan infeksi terutama dari bakteri dan jamur. Hal tersebut dapat karena kulit memiliki bantalan lemak, tebalnya lapisan kulit dan serabut jaringan penunjang yang melindungi dari gangguan fisis.⁵⁶ Melanosit ikut terlibat dalam perlindungan kulit dari paparan sinar matahari dengan melakukan tanning. Sifat stratum korneum yang impermeabel terhadap berbagai zat kimia dan air yang menyebabkan proteksi rangsangan kini dapat terjadi. Disamping itu terdapat lapisan kulit yang bersifat asam yang melindungi kontak zat-zat kimia dengan kulit. Lapisan yang bersifat asam ini mungkin terbentuk dari hasil pengeluaran keringat dan sebum. Keasaman kulit menyebabkan pH kulit berkisar pada pH 5 – 6.5 dan menjadi perlindungan kimiawi terhadap infeksi bakteri maupun jamur. Proses pembentukan keratin juga berperan sebagai sawar mekanis karena sel-sel mati melepaskan diri secara teratur.⁵¹

b. Fungsi Absorpsi

Kulit yang sehat tidak menyerap air, larutan dan benda padat dengan mudah. Tetapi cairan yang telah menguap lebih mudah diserap, begitupun yang larut lemak. Permeabilitas kulit terhadap O_2 , CO_2 , dan uap air memungkinkan kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban, metabolisme dan jenis vehikulum. Penyerapan dapat terjadi melalui cela antar sel, menembus bagian epidermis atau melalui muara saluran kelenjar, tetapi lebih banyak yang melalui sel-sel pada bagian epidermis dari pada muara kelenjar.⁵⁵

c. Fungsi Ekskresi

Kelenjar-kelenjar kulit menghasilkan zat-zat yang tidak diperlukan lagi atau sisa metabolisme dalam tubuh berupa garam, urea, asam urat dan ammonia. Kelenjar lemak pada janin dapat dipengaruhi hormon androgen dari sang ibu agar memproduksi sebum untuk melindungi kulit. Karena lapisan sebum ini selain memelumasi kulit juga berfungsi untuk menahan penguapan air yang berlebihan sehingga kulit tetap lembap.⁵⁵

d. Fungsi Persepsi

Kulit memiliki ujung-ujung saraf sensorik di bagian dermis maupun subkutis. Penerima rangsangan panas diperankan oleh badan-badan ruffini di dermis dan subkutis. Peka terhadap dingin diperankan oleh badan-badan krause yang terletak di dermis. Badan taktil Meisner terletak di papila dermis berperan terhadap perabaan, demikian pula badan merkel ranvier yang terletak di epidermis. Sedangkan penerima

rangsang tekanan diperankan oleh badan pacini di epidermis. Saraf sensorik tersebut lebih banyak jumlahnya di daerah erotic.⁵⁵

e. Fungsi Termoregulasi

Kulit menyesuaikan suhu dengan cara mengeluarkan keringat dan memperkecil pembuluh darah. Kulit memiliki banyak pembuluh darah agar kulit mendapat nutrisi yang cukup baik. Tekanan pembuluh darah dipengaruhi oleh saraf simpatis atau asetilkolin. Pada bayi baru lahir di dinding pembuluh darah masih belum dibentuk secara sempurna, sehingga terjadi pengeluaran cairan, karena itu kulit bayi tampak lebih mengambang karena lebih banyak mengandung cairan.⁵⁶

f. Fungsi Pembentukan

Pigmen Sel yang membentuk zat warna atau melanosit terletak dilapisan basal dan sel ini berasal dari ujung saraf. Perbandingan jumlah sel basal dan melanosit adalah 10:1. Jumlah melanosit serta besarnya sel pembentuk warna menentukan warna kulit ras maupun individu. Terdapat *clear cell*, yaitu sel yang sel berbentuk dendrit terlihat bulat dan jernih saat dilakukan pilasan HE. Badan golgi dengan bantuan enzim trionase, ion Cu, O₂ menyusun sel melanosom. Produksi sel melanosom dipengaruhi oleh paparan dari cahaya matahari. Zat warna yang diproduksi disebar ke epidermis melalui tangan-tangan dendrit namun pada lapisan kulit yang lebih bawah disebarkan oleh sel makrofag dan melanofor. Warna kulit bukan hanya dipengaruhi oleh pigmen kulit

namun juga dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, reduksi Hb, oksidasi Hb dan karoten.⁵⁵

g. Fungsi Keratinisasi

Struktur epidermis dewasa memiliki tiga penyusun utama yaitu sel langerhans, melanosit, dan keratinosit. Keratinosit diawali oleh sel basal melakukan mitosis, sel yang terbentuk akan berpindah naik dan merubah strukturnya menjadi sel spinosum, sel ini selanjutnya akan semakin naik lagi, dan menjadi semakin pipih memiliki granula membentuk sel granulosum. Setelah sekian lama inti sel akan menghilang dan sel ini akan menjadi sel tanduk berbentuk tidak teratur. Proses ini berlangsung berulang-ulang selama seumur hidup. Selanjutnya sel ini melalui proses penyusunan dan degradasi menjadi lapisan tanduk. Seluruh proses ini terjadi dalam 14-21 hari dalam keadaan normal dan menghasilkan perlindungan pada kulit dari infeksi yang terjadi secara fisik maupun fisiologis.⁵⁵

h. Fungsi Pembentukan Vitamin D

Pembentukan vitamin D pada kulit manusia terjadi dengan cara mengubah struktur dari 7-dihidroksi kolesterol yang dibantu dengan cahaya matahari. Meskipun seluruh proses ini terjadi, pemenuhan kebutuhan tubuh akan vitamin D pada tubuh tidak cukup hanya dari kulit, sehingga konsumsi pil vitamin D sistemik masih diperlukan.⁵⁵

2.8. Photoaging

2.8.1. 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 ekstrinsik⁵⁷. 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, adalah perubahan struktural dan fungsional yang disebabkan oleh faktor eksogen, utamanya adalah paparan sinar matahari pada kulit yang tidak terlindungi⁵⁸.

2.8.2. 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%. Berdasarkan sebaran geografi, seseorang yang hidup lebih dekat dengan ekuator dan tingkat paparan sinar UV yang lebih tinggi mengalami photoaging beberapa tahun lebih cepat. Penelitian pada remaja

usia 18-21 tahun di Jakarta dengan melibatkan 158 sampel menyatakan bahwa sebesar 78 orang mengalami penuaan dini.⁵⁹

2.8.3. 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 molekul⁶⁰. 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.⁵⁹

Efek utama dari paparan radiasi UV yang akut maupun kronik adalah kerusakan DNA, inflamasi, dan immunosupresi. Hal ini disebabkan secara langsung atau tidak langsung oleh produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*)⁶¹. Struktur integritas kulit diatur oleh kolagen. Penuaan berhubungan dengan perubahan struktur kolagen. TGF- β adalah sitokin yang mengatur produksi kolagen dan AP-1 adalah faktor transkripsi yang berperan dalam degradasi kolagen.⁵⁹

Radiasi sinar UV mengakibatkan terjadinya beberapa perubahan, diantaranya pembentukan reactive oxygen species (ROS), stimulasi sitokin (akan bertindak melalui jalur nuclear Factor- κ B (NF- κ B) dan mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan penurunan TGF-Beta. Melalui jalur NF- κ B, TNF- α akan distimulasi dan mengaktivasi 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.⁶²

Selain itu, penurunan kadar TGF- β juga akan memperparah kerusakan kolagen melalui sintesis kolagen yang terhambat³⁰. 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.^{62,64}

2.8.4. Diagnosis *Photoaging*

Penegakan diagnosis photoaging dapat dilakukan melalui pengamatan klinis tanpa menggunakan teknik invasif.⁶⁵ 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.²

Pengamatan histologis terhadap jaringan kulit dianggap sebagai gold standard dalam mendiagnosis photoaging. 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 dan tidak terpapar sinar matahari.⁶⁶

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.⁶⁷

2.8.5. 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 pertambahan 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 fibroblas.^{62,68}

2.8.6. Dampak Sinar UV

Manusia membutuhkan sinar matahari /ultraviolet untuk mensistensa vitamin D, dan membunuh bakteri, tetapi sinar ultraviolet juga berdampak negatif bagi manusia jika teriknya sinar dan terpapar sinar ultraviolet yang terlalu lama. Menurut Ana (2014), dari ketiga jenis sinar UV memiliki ciri –

ciri dan tingkat keparahan efek radiasi yang berbeda, berikut dampak sinar UV bagi manusia:

a. Timbul kemerahan pada kulit

Sinar UV B dapat menimbulkan gejala kemerahan pada kulit, yang merupakan bentuk iritasi kulit yang terpapar sinar ultraviolet.

b. Kulit terasa terbakar

Sinar UV B mengakibatkan kulit memiliki gejala seperti terbakar.

c. Eritema pada kulit

Eritema adalah kondisi kulit pada kaki mengalami kemerahan dan bengkak.

d. Katarak

Sinar UV juga memicu tumbuhnya katarak, katarak merupakan kondisi mata tertutupi oleh selaput – selaput yang menyebabkan penglihatan menjadi berkabut.

e. Memicu pertumbuhan sel kanker.

Sinar UV memicu terjadinya kerusakan fotokimia pada DNA di dalam tubuh.

f. Merusak sel kulit

Sinar UV A dapat menembus dermis pada kulit yang mengakibatkan rusaknya sel kulit.

g. Kehilangan elastisitas pada kulit

Sinar UV A dapat menyebabkan elastisitas kulit berkurang dan menimbulkan kerutan pada bagian kulit, karena sinar UV dapat menembis dermis kulit dan merusak sel dermis.

h. Kanker kulit

Sinar UV dapat memperburuk sel-sel kulit, dan menyebabkan berbagai jenis kanker kulit seperti melanoma, karsinoma sel merkel, karsinoma sel basal, dan karsinoma sel skuamosa.²

2.9. Hubungan Ekstrak Kunyit dengan kadar IL-6, IL-10 dan Kelembaban Kulit pada kulit yang terpapar sinar UVB.

Paparan sinar UVB berlebih mengaktifkan MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) dengan meningkatkan reaktif oksigen spesies (ROS) dalam tubuh, meningkatkan (AP-1) *activator protein-1*, dan metalloproteinase (MMPs) serta menurunkan kolagen dan elastin,⁶⁹ menyebabkan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α sebagai reaksi terhadap paparan UVB.⁷⁰ Menginduksi respons anti-inflamasi pada kulit, seperti sekresi IL-10 dan mengubah TGF- β , untuk menekan respons pro-inflamasi dan meningkatkan perbaikan jaringan.⁷¹ IL-6 mengatur polarisasi makrofag M2, kemungkinan melalui peningkatan regulasi reseptor IL-4, Sel M2 mengekspresikan TGF- β dan IL-10 yang bersifat anti-inflamasi.

Adanya inflamasi menyebabkan kelembaban kulit juga terganggu. Hal ini bisa terlihat dari tanda-tanda peradangan pada kulit seperti kemerahan. Mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , IL-1, COX-2, NF-kB berperan pada keadaan patologis berbagai proses inflamasi. Curcumin berperan dalam

downregulation TNF- α pada tingkat transkripsi dan memutuskan sinyal yang memediasi TNF- α . Curcumin memiliki efek menekan COX-2 mRNA yang menyebabkan penurunan produksi COX-2. Proses inflamasi juga dapat dihentikan dengan menghambat NF κ B.^{72 73}

Untuk mencegah fase inflamasi memanjang dan mencegah kerusakan jaringan, *Curcumin* menargetkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan menurunkan jumlah radikal bebas seperti superoksida (O $_2^{\cdot-}$). *Curcumin* juga dapat menghambat aktivasi monosit sehingga menurunkan sekresi IL-6. Sekresi sitokin yang bertindak sebagai mediator anti inflamasi, seperti *Interleukin-10* (IL-10) akan meningkat⁴⁴.

Curcumin menunjukkan berbagai efek anti-inflamasi, anti-oksidatif, anti-tumor, efek hipoglikemik, hepatoprotektif, anti-lipoperoksidasi, dan antiplatelet. Efek anti-inflamasi dari curcumin sebagian besar dimediasi melalui regulasi faktor transkripsi proinflamasi. Sitokin yang berperan dalam inflamasi yaitu IL-10. Curcumin telah terbukti menekan jalur NF- κ B khususnya dengan menghambat aktivitas pensinyalan I κ B kinase.⁷⁴

Selain itu, dengan menurunkan enzim *Cyclooxygenase* (COX) akan menghambat perubahan *Arachidonic acid* menjadi prostaglandin, sehingga akan menormalkan permeabilitas vaskuler. Dengan menurunkan faktor proinflamasi, aktivasi dan adhesi dari neutrofil juga akan menurun, sehingga fase inflamasi tidak akan memanjang. Pada saat memasuki fase proliferasi, *Curcumin* kembali meningkatkan sekresi PDGF, TGF- β , FGF, EGF, dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) oleh makrofag dan sel endotel.

Dengan meningkatnya *Growth Factor* menunjukkan repitelisasi dini, peningkatan proliferasi fibroblas, peningkatan produksi kolagen, peningkatan angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan peningkatan migrasi berbagai jenis sel, termasuk fibroblas, kolagen, keratinosit, dan makrofag. Peningkatan TGF- β terus berlangsung hingga fase *Remodelling* sehingga inflamasi bisa dihentikan.⁷⁴



BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori

Paparan UVB berlebih menyebabkan peningkatan NADPH oksidase yang menyebabkan peningkatan ROS, ROS mengaktivasi jalur MAP kinase, jalur NF-kB,⁷⁵ mendorong fosforilasi dan aktivasi perantara jalur ERK1/2 dan p38, meningkatkan AP-1, MMPs dan menurunkan kolagen dan elastin.⁶⁹ Rangsangan eksternal mengaktifkan sinyal MAPK, mengaktifasi nuklir faktor kappa-beta (NF-kB), dan AP1, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan kerusakan jaringan melalui masuknya leukosit dengan produksi ROS dan mediator inflamasi lokal.⁷⁶ Produksi sitokin dan mediator proinflamasi seperti IL-6.⁷⁷

IL-6 mengatur polarisasi makrofag M2, melalui peningkatan regulasi reseptor IL-4. Sel M2 penting untuk perbaikan luka tahap akhir, mengekspresikan TGF- β dan IL-10, yang bersifat anti-inflamasi. TGF- β adalah aktivator penting jalur kolagen-I pada fibroblas, memfasilitasi deposisi ECM, dan sebagai penghambat degradasi ECM, dengan mendorong penghambat jaringan metalloproteinases 1 (TIMP-1). IL-6 mengatur diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas melalui ekspresi parakrin TGF- β di lokasi luka dan secara langsung pada fibroblas melalui jalur JAK/ERK.⁷⁸

Curcuma bermanfaat untuk inflamasi/eritema. Ketika terjadi hemostatis, senyawa polifenol Curcumin beserta turunannya seperti *demethoxycurcumin* dan *bis-demethoxycurcumin* meningkatkan pelepasan

PDGF, TGF- β , FGF, dan EGF oleh platelet. Untuk mencegah fase inflamasi memanjang dan mencegah kerusakan jaringan, Curcumin menargetkan ROS dengan menurunkan jumlah radikal bebas seperti superoksida (O_2^-). Curcumin juga dapat menghambat aktivasi monosit sehingga menurunkan sekresi IL-6. Sekresi sitokin yang bertindak sebagai mediator inflamasi, seperti IL-1, TNF- α , dan IL-8 juga akan diturunkan.⁷⁹

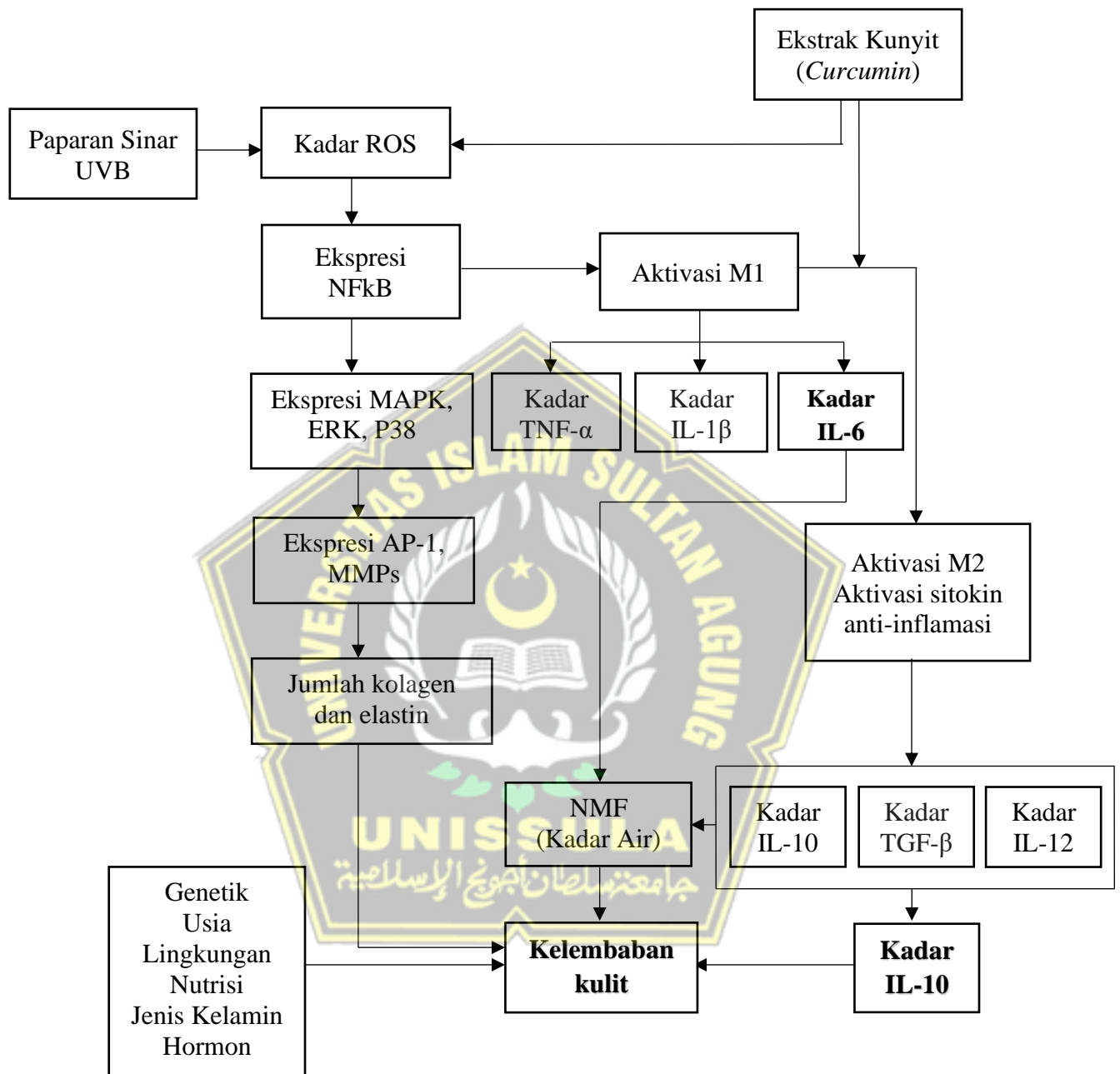
Selain itu, dengan menurunkan enzim *Cyclooxygenase* (COX) akan menghambat perubahan *Arachidonic acid* menjadi prostaglandin, sehingga akan menormalkan permeabilitas vaskuler. Dengan menurunkan faktor proinflamasi, aktivasi dan adhesi dari neutrofil juga akan menurun, sehingga fase inflamasi tidak akan memanjang. Pada saat memasuki fase proliferasi, Curcumin kembali meningkatkan sekresi TGF- β , IL-10, IL-12 dan VEGF oleh makrofag dan sel endotel. Dengan meningkatnya *Growth Factor* menunjukkan repitelisasi dini, peningkatan proliferasi fibroblas, peningkatan produksi kolagen, peningkatan angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, hidrasi kulit, dan peningkatan migrasi berbagai jenis sel, termasuk fibroblas, kolagen, keratinosit, dan makrofag. Peningkatan TGF- β terus berlangsung hingga fase Remodelling sehingga meningkatkan kontraksi luka.⁷⁹

Curcumin merangsang neovaskularisasi secara signifikan meningkatkan kepadatan pembuluh darah mikro, Peningkatan ekspresi VEGF mRNA dan TGF- β . VEGF merangsang pembentukan pembuluh darah baru dengan mendorong pertumbuhan sel endotel dan menghambat apoptosis.

Selain itu, pemberian Curcumin menyebabkan peningkatan ekspresi HIF-1 α (faktor yang diinduksi hipoksia 1 α), SDF-1 α (faktor turunan sel stroma 1 α), dan HO-1 (heme oksigenase-1) faktor yang secara tidak langsung merangsang angiogenesis.⁸⁰

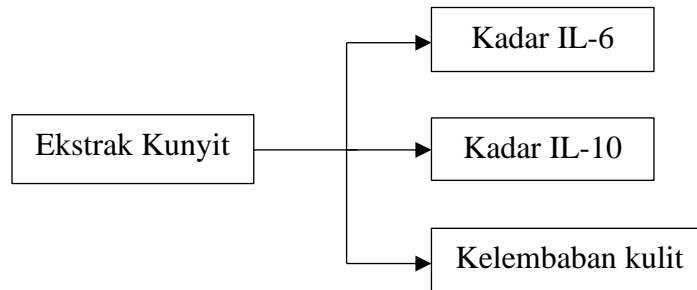
Kurkumin sebagai antioksidan, berpotensi mencegah perubahan tersebut dan menundanya proses penuaan. Selain itu, Kurkumin juga dapat memperlambat proses penuaan melalui penghambatan NF κ B, mengurangi akumulasi lipofuscin atau meningkatkan ekspresi β 1-integrin gen. β 1-integrin adalah reseptor permukaan sel yang mempercepat penyembuhan luka, dan meningkat produksi kolagen dan pembentukan jaringan granulasi. Ini juga menginduksi fibroblas diferensiasi menjadi myofibroblast.⁸⁰





Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka Konsep

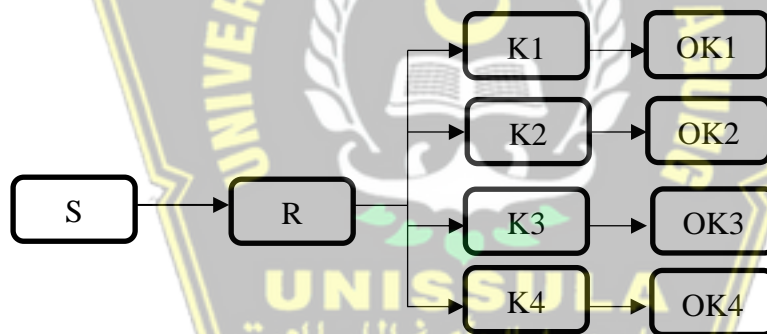
3.3. Hipotesis

1. Terdapat pengaruh ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/ kg BB dan 200 mg/kg BB secara peroral terhadap kadar IL-6 pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B
2. Terdapat pengaruh ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/ kg BB dan 200 mg/kg BB secara peroral terhadap kadar IL-10 pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B
3. Terdapat pengaruh ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/ kg BB dan 200 mg/kg BB secara peroral terhadap kelembaban kulit pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang bersifat analitik dengan fokus penelitian yang dilakukan yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit terhadap kadar IL6 dan IL-10 pada tikus Wistar yang terpapar sinar UV-B serta menganalisa kelembaban kulit pada tikus Wistar. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *post test only control group design* dengan skema rancangan penelitian sebagai berikut:



Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- S : Subyek penelitian
- R : Randomisasi menjadi 4 kelompok
- K1 : Kelompok sehat
- K2 : Kelompok kontrol negatif
- K3 : Kelompok perlakuan 1
- K4 : kelompok perlakuan 2
- OK1 : Observasi pada kelompok 1
- OK2 : Observasi pada kelompok 2
- OK3 : Observasi pada kelompok 3
- OK4 : Observasi pada kelompok 4

4.2. Populasi Sampel dan subjek Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus *Wistar* yang diperoleh dari Unit Penelitian Hewan Percobaan Fakultas Kedokteran UNISSULA Semarang. Pemilihan subjek dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai objek penelitian, yaitu sebagai berikut:

4.2.1. Kriteria Inklusi

1. Umur antara 2-3 bulan
2. Memiliki berat badan 200-250 gram.
3. Tikus dalam kondisi sehat

4.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Terdapat kelainan pada subjek.
2. Mengalami penurunan BB $\geq 10\%$ dari BB sebelumnya.
3. Mati atau sakit selama masa perlakuan

Jumlah sampel dari setiap kelompok perlakuan ditentukan berdasarkan rumus WHO (1993), jumlah sampel setiap kelompok perlakuan minimal 5 ekor tiap kelompok. Sampel adalah sekumpulan orang atau objek yang dapat diukur yang dapat digunakan sebagai representasi populasi. Sampel tikus dalam penelitian ini dibagi menjadi empat kelompok: satu kelompok adalah tikus yang sehat, satu lagi adalah kelompok kontrol, dan yang terakhir adalah kelompok eksperimen atau perlakuan.

Berdasarkan ketentuan tersebut, maka Pada penelitian ini digunakan 24 tikus *Wistar*, karena jumlah sampel minimal untuk setiap kelompok percobaan

adalah 5 ekor, ditambahkan 1 ekor tikus sebagai cadangan apabila ada sampel yang drop out, dengan perlakuan sebagai berikut:

1. Kelompok sehat (K1): tikus tanpa perlakuan dan diberi pakan standar selama 14 hari,
2. Kelompok K- (K2): tikus tanpa diberikan EEK dan dipapar UVB selama 14 hari,
3. Kelompok P1 (K3): Selama 14 hari, tikus diberi ekstrak etanol kunyit secara oral dalam dosis 100 mg/kg BB dan terpapar sinar UV-B dalam dosis 0,5 J/cm² selama 10 menit setiap hari.
4. Kelompok P2 (K4) : Selama empat belas hari, tikus diberi ekstrak kunyit oral dengan dosis 200 mg/kg BB dan terpapar sinar UV-B dengan dosis 0,5 J/cm² selama sepuluh menit setiap hari.

4.3. Variabel dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Bebas

Variabel bebas adalah variabel yang memberi pengaruh atau sebab utama perubahan yang akan terjadi atau timbulnya variabel terikat (dependen). Variabel bebas pada penelitian ini yaitu ekstrak kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB.

4.3.2. Variabel terikat

Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi oleh adanya variabel bebas. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar IL-6, kadar IL-10 dan kelembaban kulit 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 100mg dan 200mg. Pembuatan tersebut dilaksanakan menggunakan Teknik materasi. Ekstrak etanol kunyit diberikan secara peroral menggunakan sonde pada tikus yang akan dipapar sinar UV-B setiap hari selama 4 minggu.

Unit : mg

Skala : Nominal

4.3.3.2. Kadar IL-6

Pengukuran kadar IL-6 dari sampel darah tikus yang diambil dari vena orbitalis pada hari ke 15 dan dianalisis dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Unit : pg/mL

Skala : Rasio

4.3.3.3. Kadar IL-10

Pengukuran kadar IL-10 dari sampel darah tikus yang diambil dari vena orbitalis pada hari ke 15 dan dianalisis dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Unit : pg/mL dan skala : Rasio

4.3.3.4. Kelembaban Kulit

Pengukuran Kelembaban kulit pada tikus *Wistar* yang terpapar sinar UV-B yang ditandai dengan adanya perubahan warna kulit dan keringnya kulit dengan menggunakan *Skin Analyzer* Aramo. Perhitungan hidrasi pada lapisan stratum corneum subjek uji pada hari ke 15.

Unit : cm²

Skala : Rasio

4.4. Bahan/Materi Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

1. Tanaman kunyit (*Curcuma Longa*) segar yang diperoleh dari pasar tradisional di Semarang
2. Ekstrak kunyit murni yang diperoleh dari Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi UNISSULA Semarang
3. Sinar UV-B yang dihasilkan oleh lampu UV-B dengan panjang gelombang 280-320 nm yang diperoleh dari Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi UNISSULA Semarang

4.5. Peralatan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu :

1. Kandang tikus untuk menempatkan tikus
2. Timbangan digital untuk menimbang berat badan tikus dan dosis curcumin ekstrak kunyit
3. Blender untuk menghaluskan tanaman kunyit

4. Rotary Evaporator untuk mengisolasi curcumin dari tanaman kunyit
5. Spektrofotometer UV-Vis untuk mengidentifikasi dan mengkuantifikasi curcumin

4.6. Cara Penelitian dan Alur Kerja

4.6.1 Perolehan Ethical Clearance

Ethical clearance penelitian diajukan kepada komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Prosedur penelitian dibagi menjadi beberapa tahap yaitu tahap 1 pembuatan Ekstrak Kunyit pada kunyit, tahap 2 persiapan, tahap 3 perlakuan dan mengukur kadar IL6, kadar IL-10 dan Kelembaban kulit pada tikus Wistar.

4.6.2. Tahap Pembuatan Ekstrak Kunyit

1. Menyiapkan tanaman kunyit segar sebanyak 1 kg dan mencucinya dengan air bersih.
2. Menghaluskan tanaman kunyit dengan blender hingga menjadi pasta
3. Menambahkan pelarut etanol ke dalam pasta kunyit dengan perbandingan 1 :10 (b/v) dan diaduk secara merata
4. Mamanaskan campuran pasta kunyit dan etanol dengan rotary evaporator pada suhu 50⁰C selama 2 jam hingga terbentuk ekstrak etanol kunyit kental.
5. Menambahkan pelarut kloroform ke dalam ekstrak etanol kunyit kental dengan perbandingan 1:10 (v/v) dan mengaduknya secara merata.
6. Memisahkan lapisan kloroform dari lapisan etanol dengan corong pisah dan mengumpulkan lapisan kloroform dalam wadah tertutup.

7. Mengidentifikasi dan menguantifikasi Ekstrak Kunyit murni dengan spektrofomrter UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 425 nm
8. Menyiapkan larutan Ekstrak kunyit murni dengan konstrasi dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB.

4.6.3. 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 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB untuk penggunaan secara oral mampu menunjukkan aktivitas anti- inflamasi yang berujung pada penurunan kadar TNF-a. 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 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB pada pemberian ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa* L.) secara oral. Penggunaan oral ekstrak kunyit (*Curcuma longa* L.) dilakukan setiap hari selama 14 hari.

4.6.4. Tahap Persiapan Tikus Wistar

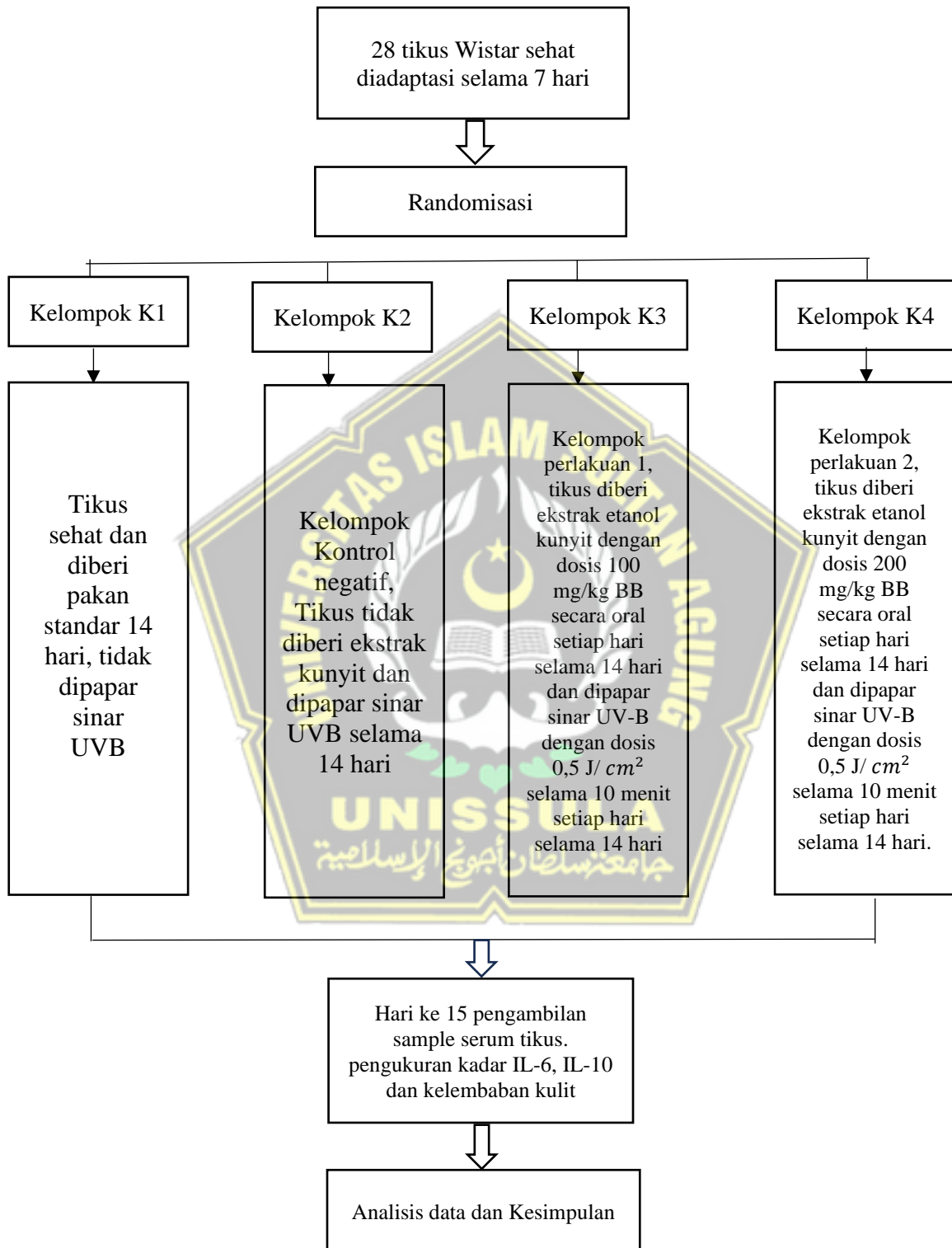
1. Menyiapkan tikus Wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram
2. Mengadaptasi tikus selama 7 hari sebelum perlakuan dengan memberikan pakan dan air minum secara ad libitum serta menjaga suhu, kelembaban, dan pecahayaan ruangan

3. Membagi tikus menjadi 4 kelompok secara acak yaitu:
 - a. Kelompok sehat (K1): tikus tidak diberikan ekstrak etanol kunyit dan tidak dipapar sinar UV-B, tikus diberi pakan standar selama 14 hari
 - b. Kelompok Kontrol negative (KN): tikus tidak diberi ekstrak etanol kunyit dan dipapar sinar UV-B selama 14 hari
 - c. Kelompok perlakuan 1 : tikus diberi ekstrak etanol kunyit dengan dosis 100 mg/kg BB secara oral setiap hari selama 14 hari dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 0,5 J/cm selama 10 menit setiap hari selama 14 hari.
 - d. Kelompok perlakuan 2 : tikus diberi ekstrak etanol kunyit dengan dosis 200 mg/kg BB secara oral setiap hari selama 14 hari dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 0,5 J/cm selama 10 menit setiap hari selama 14 hari

4.6.5. Tahap Penyinaran UV-B

1. Tikus yang telah diadaptasi selama 1 minggu kemudian rambut bagian dorsal tikus dipotong sampai bersih dengan ukuran 5x 5 cm.
2. Punggung tikus dipapar dengan UV light (broadband dengan peakemission 302 nm) yang berjarak 20 cm dengan dosis minimal eritem 0,5 J/ cm² selama 10 menit setiap hari selama 14 hari.

4.7. Alur Penelitian



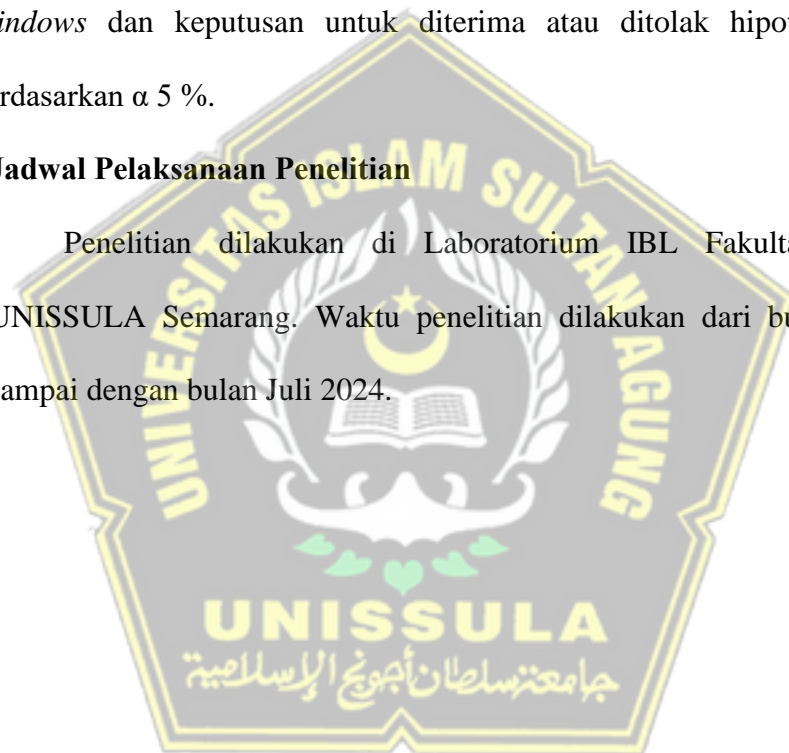
Gambar 4.2. Alur Penelitian

4.8. Analisis Data

Data yang sudah didapat, diproses, disunting, dan ditabulasi, kemudian dilakukan uji deskriptif, berupa uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji varian data dengan uji *Levene*. Sebaran data normal dan varian data sama, maka dilakukan uji beda uji *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Pengolahan analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS for Windows* dan keputusan untuk diterima atau ditolak hipotesis penelitian berdasarkan α 5 %.

4.9. Jadwal Pelaksanaan Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA Semarang. Waktu penelitian dilakukan dari bulan Juni 2024 sampai dengan bulan Juli 2024.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* yang dilakukan selama bulan Juli-Agustus 2024 di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Unissula Semarang. Subjek penelitian berjumlah 28 ekor tikus *Wistar* jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 4 kelompok.

Kelompok penelitian dibagi menjadi kelompok kontrol tikus sehat (K1), Kelompok kontrol negatif (K2), Kelompok perlakuan 1 (K3) yaitu tikus diberi ekstrak etanol kunyit secara oral dengan dosis 100 mg/kg BB, dan Kelompok perlakuan 2 (K4) tikus diberi ekstrak kunyit dengan dosis 200 mg/kgBB secara oral. Perlakuan dilakukan selama 14 hari, hari ke 15 serum darah tikus *Wistar* yang dipapar sinar UVB diambil, untuk dilakukan pemeriksaan menggunakan metode ELISA.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Hasil analisis kadar flavonoid dan total fenol ekstrak etanol kunyit (EEK)

Hasil uji kandungan flavonoid ekstrak kunyit dengan analisis kadar flavonoid dan total fenol. Hasil rata-rata kadar flavonoid ekstrak kunyit adalah 24,035 mg/ml pada konsentrasi 50 ppm, sedangkan rata-rata kandungan fenol ekstrak kunyit sebesar 77,105 mg/ml pada konsentrasi 500 ppm.

Pengukuran kelembaban kulit pada subjek tikus dilakukan dengan menggunakan alat *Skin Analyzer* Aramo. Analisis hidrasi pada lapisan stratum

corneum yang ditandai dengan adanya perubahan warna kulit dan keringnya kulit pada subjek tikus Wistar. Interpretasi pengukuran *Skin Analyzer* Aramo ditandai dengan kulit sangat kering $\leq 33\%$ (1), Kulit kering 34-37% (2), kulit normal 38-42% (3), dan kulit lembab 43-46% (4).³⁰ Pengamatan jaringan kulit tikus dilakukan pada perlakuan paparan UVB hari ke 1, hari ke 3, hari ke 7, dan hari ke 14 sebagai berikut:

5.1.2 Gambaran tingkat kelembaban kulit tikus yang dipapar sinar UVB pada hari ke 1.

Gambaran makroskopis dan tingkat kelembaban pada subjek tikus Wistar setelah perlakuan pada hari ke-1 sebagai berikut:

Tabel 5.1 Pengukuran tingkat kelembaban kulit tikus hari ke-1, ke-3, ke-7 dan ke-14.

Kelompok	Hari pengukuran			
	Hari ke-1	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14
Tikus sehat (K1)	2K,3N	2K,3N	2SK,1K,2N	2SK,1K,1N,1L
Kontrol Negatif (K2)	1K,4N	3SK,1K,1N	5SK	5SK
EEK 100 mg/kgBB (K3)	1K,3N,1L	3SK,2K	5SK	5SK
EEK 100 mg/kgBB (K4)	1K,4N	4SK,1K	5SK	5SK

Keterangan :

SK : Kulit sangat kering

K : Kulit kering

N : Kulit normal

L : Kulit lembab

Tabel 5.1 menunjukkan 2 ekor subjek tikus pada kelompok K1 mengalami kondisi kulit kering, dan masing-masing 1 ekor subjek pada kelompok K2, K3, dan K4 mengalami kondisi kulit kering. Terdapat 1 ekor subjek tikus dengan kondisi kulit lembab pada kelompok K3 dan selebihnya subjek tikus dengan

kondisi kelembapan kulit yang normal pada perlakuan harike-1, seperti pada gambar 5.1 dan gambar 5.2 berikut:



Gambar 5.1 Pengukuran kulit tikus kondisi kelembaban kulit normal sebelum paparan sinar UVB.



Gambar 5.2 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 1 dengan kondisi kelembaban kulit normal.

Paparan UVB pada hari ke-3 | menunjukkan 2 ekor subjek tikus pada kelompok K1 mengalami kondisi kulit kering setelah paparan UVB hari ke 3, 3 ekor subjek tikus pada kelompok K2, mengalami kulit sangat kering dan 1 ekor subjek mengalami kulit kering, 3 ekor subjek tikus pada kelompok K3 mengalami

kulit sangat kering, 2 ekor mengalami kulit kering, dan 4 ekor subjek tikus pada kelompok K4 mengalami kulit sangat kering dan 1 ekor mengalami kulit kering. Gambaran subjek tikus dengan kondisi kelembaban kulit yang kering dan sangat kering setelah paparan UVB selama 3 hari seperti pada gambar 5.3 berikut:



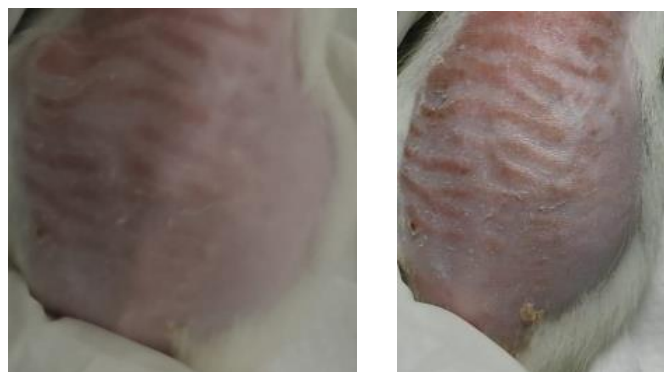
Gambar 5.3 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 3 dengan kondisi kelembaban kulit kering(kiri) dan sangat kering (kanan).

Paparan UVB hari ke-7 menunjukkan 2 ekor subjek tikus pada kelompok K1 mengalami kondisi kulit sangat kering setelah paparan UVB hari ke 7, 1 ekor mengalami kulit kering dan 2 ekor kulit normal. Semua subjek tikus pada kelompok K2, K3 dan K4 mengalami kulit sangat kering. Kulit tikus mengalami kemerahan, garis kerutan yang jelas dan terjadinya pengelupasan pada kulit. Gambaran subjek tikus dengan kondisi kelembaban kulit yang sangat kering setelah paparan UVB selama 7 hari seperti pada gambar 5.4 berikut:



Gambar 5.4 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 7 dengan kondisi kelembaban kulit sangat kering.

Paparan UVB hari ke-7 menunjukkan 2 ekor subjek tikus pada kelompok K1 mengalami kondisi kulit sangat kering setelah paparan UVB hari ke 14, 1 ekor mengalami kulit kering, 1 ekor kulit normal dan 1 ekor mengalami kulit lembab. Semua subjek tikus pada kelompok K2, K3 dan K4 mengalami kulit sangat kering. Kulit tikus mengalami kemerahan (eritema) yang hampir merata ke seluruh bagian kulit yang dipapar, garis kerutan yang sangat jelas dan terjadinya pengelupasan pada kulit, gambaran subjek dengan kondisi kelembaban kulit yang sangat kering setelah paparan UVB selama 14 hari seperti pada gambar 5.4 berikut:



Gambar 5.5 Makroskopis kulit tikus yang dipapar UVB hari ke 14 dengan kondisi kelembaban kulit sangat kering.

5.1.3 Pengaruh Pemberian ekstrak etanol kunyit terhadap kadar IL-6.

Hasil analisis kadar IL-6 dengan metode ELISA didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 5.2 Rata-rata kadar IL-6, normalitas dan homogenitas dan uji One way anova antar kelompok perlakuan

Kelompok	Tikus sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	EEK 100 mg/kgBB (K3)	EEK 200 mg/kgBB (K4)	<i>p value</i>
Mean	4,36	4,46	3,76	1,86	
SD	0,75	0,74	0,59	0,24	
<i>Shapiro wilk</i>	0,422*	0,290*	0,078*	0,747*	
<i>Levene's Test</i>					0,285*
<i>One way anova</i>					0,000*

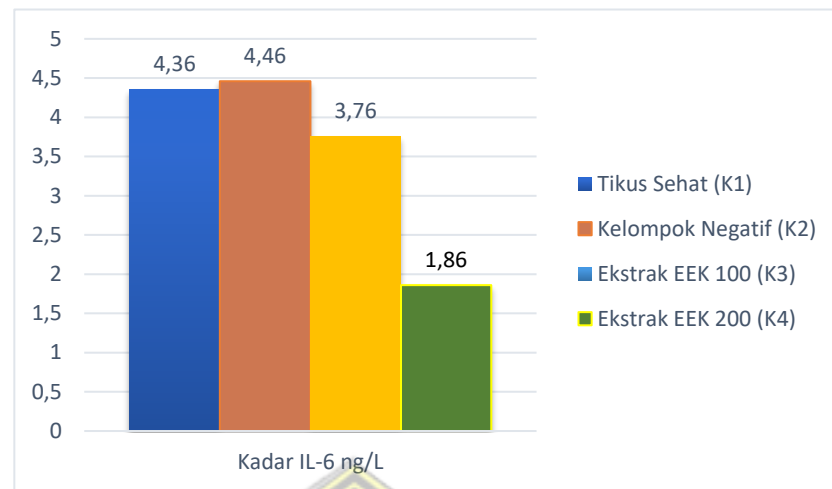
Keterangan :

**Uji Saphiro Wilk* ($p > 0,05$ = normal)

**Levene's Test* ($p > 0,05$ = homogen)

**One way anova* ($p < 0,05$ = signifikan)

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 5.5 dan gambar grafik 5.6 rata-rata kadar IL-6 di kelompok tikus sehat (K1) adalah $4,36 \text{ ng/L} \pm 0,75$, rata-rata kontrol negatif (K2) $4,46 \text{ ng/L} \pm 0,74$, rata-rata kelompok ekstrak etanol kunyit (EEK) dosis 100 mg/kgBB (K3) $3,76 \text{ ng/L} \pm 0,59$ dan rata-rata kelompok ekstrak etanol kunyit (EEK) dosis 200 mg/kgBB (K4) sebesar $1,846 \text{ ng/L} \pm 0,24$. Distribusi dan varian rata-rata kadar IL-6 menunjukkan hasil yang terdistribusi normal dengan uji *Shapiro Wilk* didapatkan nilai pada keempat kelompok $p > 0,05$ dan memiliki varian data yang homogen dengan hasil uji *Levene's Test* dengan nilai $p = 0,285$ ($p > 0,05$). Hasil rata-rata kadar IL-6 yang normal dan homogen dilanjutkan dengan melakukan uji *One way anova*.



Gambar 5.6 Rata-rata kadar IL-6 antar kelompok perlakuan

Analisa statistik dengan uji *One Way Anova* didapat nilai yang signifikan yaitu $p=0,000$ ($p<0,05$) sehingga disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna rata-rata kadar IL-6 diantara kelompok perlakuan.

5.1.4 Pengaruh Pemberian ekstrak etanol kunyit terhadap kadar IL-10.

Hasil analisis kadar IL-10 dengan metode ELISA didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 5.3 Rata-rata kadar IL-10, normalitas dan homogenitas dan uji *One way anova* antar kelompok perlakuan

Kelompok	Tikus sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	EEK 100 mg/kgBB (K3)	EEK 200 mg/kgBB (K4)	<i>p value</i>
Mean	285.34	306.89	435,52	376,48	
SD	37,76	45,54	32,96	78,24	
<i>Shapiro wilk</i>	0,740*	0,910*	0,629*	0,358*	
<i>Levene's Test</i>					0,548*
<i>One way anova</i>					0,001*

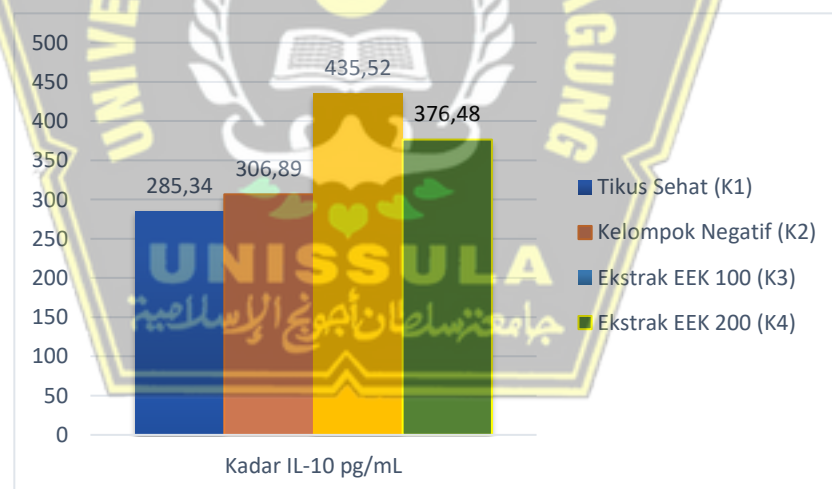
Keterangan :

**Uji Saphiro Wilk* ($p > 0,05$ = normal)

**Levene's Test* ($p > 0,05$ = homogen)

**One way anova* ($p < 0,05$ = signifikan)

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 5.7 dan gambar grafik 5.7 rata-rata kadar IL-10 di kelompok tikus sehat (K1) adalah 285,34 pg/mL \pm 37,76, rata-rata kontrol negatif (K2) 306,89 pg/mL \pm 45,54, rata-rata kelompok ekstrak etanol kunyit (EEK) dosis 100 mg/kgBB (K3) 435,52 pg/mL \pm 32,96 dan rata-rata kelompok ekstrak etanol kunyit (EEK) dosis 200 mg/kgBB (K4) sebesar 376,48 pg/mL \pm 78,24. Distribusi dan varian rata-rata kadar IL-10 menunjukkan hasil yang terdistribusi normal dengan uji *Shapiro Wilk* didapatkan nilai pada keempat kelompok $p>0,05$ dan memiliki varian data yang homogen dengan hasil uji *Levene's Test* dengan nilai $p=0,548$ ($p>0,05$). Hasil rata-rata kadar IL-10 yang normal dan homogen dilanjutkan dengan melakukan uji *One way anova*.



Gambar 5.7 Rata-rata kadar IL-10 antar kelompok perlakuan

Analisa statistik dengan uji *One Way Anova* didapat nilai yang signifikan yaitu $p=0,001$ ($p<0,05$) sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna rata-rata kadar IL-10 diantara kelompok perlakuan.

5.2 Pembahasan

Perubahan dinamis oleh faktor lingkungan yaitu paparan UVB terjadi secara bertingkat, dimulai dari satu sel, hingga jaringan, dan diakhiri dengan organ. Perubahan yang terjadi pada kulit meliputi penurunan elastisitas, perubahan warna kulit dan berkurangnya kerja kelenjar sebaceous, yang menyebabkan menurunnya kelembaban dan gangguan pada lapisan air-lipid kulit.⁸¹

Analisis dilakukan untuk mengamati pengaruh dari ekstrak etanol kunyit (EEK) secara oral pada subjek tikus menyebabkan penurunan kelembaban pada kulit tikus menjadi sangat kering pada semua kelompok akibat paparan UVB selama 14 hari kemudian diberikan ekstrak etanol kunyit setelah paparan tidak memperbaiki kulit yang sangat kering. Perubahan pada kondisi kulit disebabkan oleh penurunan jumlah fibroblas, sel yang penting untuk sintesis kolagen. Tingkat kolagen yang tidak mencukupi pada kulit mengakibatkan pembentukan kerutan dan garis-garis halus.⁸¹ Paparan UVB secara klinis dalam bentuk yang paling ringan, terdiri dari kemerahan sementara atau eritema pada kulit yang terpapar. Meningkatnya intensitas paparan UVB menyebabkan kulit terbakar ditandai dengan lepuh parah, nekrosis, kemerahan, dan nyeri. Proses inflamasi meliputi produksi dan sekresi mediator pro-inflamasi, termasuk sitokin, kemokin, dan prostaglandin yang sebagian besar diproduksi oleh keratinosit, dan infiltrasi neutrofil ke lokasi yang diradiasi.⁸¹

Hasil analisis rata-rata kadar IL-6 pada serum tikus menunjukkan secara statistik kelompok K1 dan K2 sama, namun secara klinis ada peningkatan kadar IL-6 pada kelompok K2. Pemberian ekstrak etanol kunyit (EEK) dosis 200 mg/kgBB menurunkan kadar IL-6 paling signifikan apabila dibandingkan kelompok lainnya

diikuti oleh kelompok yang diberikan EEK dosis 100 mg/kgBB. EEK bermanfaat untuk inflamasi/eritema, menargetkan ROS dengan menurunkan jumlah radikal bebas, menghambat aktivasi monosit dan sekresi sitokin yang bertindak sebagai mediator inflamasi, sehingga menurunkan kadar IL-6. Ketika terjadi hemostatis, senyawa polifenol dalam ekstrak kunyit beserta turunannya seperti *demethoxycurcumin* dan *bis-demethoxycurcumin* meningkatkan pelepasan PDGF, TGF- β , FGF, dan EGF oleh platelet. Untuk mencegah fase inflamasi memanjang dan mencegah kerusakan jaringan.⁷⁹ Sejalan dengan penelitian Cenar dkk (2023) dengan aplikasi lokal gel kurkumin sebagai tambahan *scaling* dan *root planing* (SRP) terhadap biomarker inflamasi MMP-8, IL-6, CRP, dan ALP, dan biomarker anti-inflamasi IL-10 pada tikus dengan periodontitis. Kurkumin memiliki efek pengurangan biomarker pro-inflamasi (MMP-8, IL-6, CRP, dan ALP) dan peningkatan biomarker anti inflamasi (IL-10) dibandingkan tetrasiklin setelah 6 minggu. Kadar IL-10 secara bertahap meningkat setelah 2 minggu, mencapai puncaknya pada 4 minggu, dan kemudian menurun setelah 6 minggu.⁸

Kemajuan terkini dalam teknologi pengobatan telah menghasilkan pengembangan beberapa sediaan kurkumin yang inovatif, yang telah meningkatkan bioavailabilitas dan keamanan konsumsi oral secara signifikan. Kurkumin memodulasi beberapa target molekuler, termasuk sitokin, kemokin, protein pensinyalan, protein siklus sel, enzim, reseptor, dan molekul adhesi permukaan sel. EEK juga meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi (IL-10), dan enzim antioksidan, yaitu superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase.⁸⁰ Curcumin adalah molekul unik dengan banyak aplikasi dan metode pemberian, termasuk oral.

Manfaat kesehatan dari kurkumin yang diberikan secara oral sering kali terbatas karena penyerapan usus yang rendah, kelarutan yang buruk, metabolisme yang cepat, dan eliminasi yang cepat. Meskipun sebagian besar kurkumin yang tertelan dikeluarkan dalam tinja tanpa dimetabolisme, sebagian kecil diubah menjadi metabolit yang larut dalam air, seperti sulfat dan glukuronida.⁸⁰ Penelitian ini membuktikan pemberian secara oral berpengaruh terhadap ROS yang menurunkan kadar sitokin proinflamasi (IL-6) dan meningkatkan kadar IL-10 pada tikus yang dipapar sinar UVB. Hasil penelitian dengan pemberian EEK secara signifikan meningkatkan kadar IL-10 paling tinggi pada kelompok dosis 100 mg/kgBB dan berikutnya pada dosis 200 mg/kgBB. Peningkatan IL-10 secara bertahap meningkat setelah 2 minggu, mencapai puncaknya pada 4 minggu.⁸

IL-10 memainkan peran penting dalam mengatur homeostasis, termasuk mengatasi peradangan selama infeksi akut atau cedera jaringan baik pada tingkat lokal maupun sistemik. Pada saat yang sama, banyak patogen telah memanfaatkan kekuatan pleiotropik IL-10 untuk memfasilitasi keadaan inflamasi yang memicu infeksi kronis. Peningkatan kadar IL-10 dapat memoderasi tingkat apoptosis, IL-10 diinduksi sebagai respon terhadap infeksi. Tikus juga mengalami perkembangan peradangan yang parah, dan mengalami peningkatan tingkat apoptosis.

IL-10 dapat diproduksi untuk mengurangi peradangan dan ehingga meminimalkan patologi.⁸²

Radiasi UVB diketahui menyebabkan peradangan kulit, Kim *et al.* (2017) mengungkapkan UVB memfasilitasi peradangan kulit dengan meningkatkan respons

keratinosit terhadap IL-22. IL-22 yang diproduksi oleh sel CD4⁺ teraktivasi dan sel NK, berperan patogen dalam penyakit kulit akut dan kronis. Pada saat yang sama, IL-22 meningkatkan produksi IL-1 β , IL-6, dan IL-18 dalam sel tikus yang diiradiasi UVB dan keratinosit primer manusia.⁸³ Lubis *et al.* (2022) melaporkan efektifitas ekstrak kunyit putih dalam menurunkan IL-6 pada tikus putih yang diberikan secara oral. Pemberian ekstrak kunyit putih dengan dosis 750 mg memiliki efektifitas terbaik dalam menurunkan kadar IL-6.⁸⁴ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Shafia *et al.* (2023) membuktikan pengaruh gel ekstrak daun salam terhadap ekspresi gen IL-10 dan IL-6 pada tukak traumatis. Perlakuan dengan ekstrak gel daun salam (*Syzygium polyanthum*) 15% terbukti meningkatkan ekspresi gen IL-10 secara signifikan dan menurunkan ekspresi gen IL-6 pada tikus Wistar model ulkus traumatis.⁸⁵

Penelitian ini tidak menggunakan kelompok dengan menggunakan obat standar yang terpapar sinar UVB sebagai kelompok kontrol positif, dan tidak melakukan analisis pada puncak peningkatan kadar IL-10 hingga perlakuan ke 4 minggu.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak etanol kunyit (EEK) berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B
2. Pemberian ekstrak etanol kunyit (EEK) berpengaruh terhadap kadar IL-10 pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B
3. Pemberian ekstrak etanol kunyit (EEK) berpengaruh terhadap kelembaban kulit pada tikus Wistar yang dipapar sinar UV-B

6.2. Saran

- 6.2.1. Melakukan analisis terhadap kadar IL-6 dan IL-10 hingga perlakuan ke 4minggu.
- 6.2.2. Melakukan analisis perbandingan kadar IL-6 dan IL-10 menggunakan sampel serum darah dibandingkan dengan sampel jaringan kulit yang dipapar sinar UVB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gromkowska-Kępa KJ, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging — review of in vitro studies. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3427-3431. doi:10.1111/jocd.14033
2. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. *Inflammation Research*. 2022;71(7-8):817-831. doi:10.1007/s00011-022-01598-8
3. Banerjee S, Leptin M. Systemic Response to Ultraviolet Radiation Involves Induction of Leukocytic IL-1 β and Inflammation in Zebrafish. *The Journal of Immunology*. 2014;193(3):1408-1415. doi:10.4049/jimmunol.1400232
4. Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/ijms22083974
5. Omer SAE, Badi RM, Garelnabi MEM, et al. Effects of acute and chronic exposure to natural sunlight and UVB on CD4/CD8 ratio and circulating pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels in mice. *Sci Afr*. 2019;4:e00102. doi:10.1016/j.sciaf.2019.e00102
6. Boonstra A, Van Oudenaren A, Barendregt B, An L, Leenen PJM, Savelkoul HFJ. UVB irradiation modulates systemic immune responses by affecting cytokine production of antigen-presenting cells. *Int Immunol*. 2000;12(11):1531-1538. doi:10.1093/intimm/12.11.1531
7. Roy R, Zakiah R, Pagar JZA, et al. Tatalaksana dan Pencegahan Komplikasi Sunburn pada Orang-orang dengan Risiko Paparan Matahari Lama Management and Prevention of Sunburn Complications toward People with Long Sun Exposure Risk. *J Agromedicine* /. 2018;5:438.
8. Mohammad CA, Ali KM, Sha AM, Gul SS. Effect of Curcumin gel on inflammatory and anti-inflammatory biomarkers in experimental induced periodontitis in rats: a biochemical and immunological study. *Front Microbiol*. 2023;14(November):1-9. doi:10.3389/fmicb.2023.1274189
9. Daulay MK. Hubungan pemakaian tabir surya dengan kerusakan kulit wajah akibat sinar matahari pada mahasiswa/i fk umsu skripsi. 2023;(1908260093).

10. Fauziyyah RNP, Komariah M, Herliani YK. Sunlight Exposure and Protection Behavior as Prevention of Skin Cancer in Nursing Students. *Indonesian Journal of Cancer*. 2023;17(1):1. doi:10.33371/ijoc.v17i1.921
11. Bafirman, Yulfadinata A, Agus A, Ayubi N. Curcumin: Compound in Turmeric that Has the Potential to Increase Serum Interleukin-10 (IL-10) Levels After High-Intensity Exercise. *Retos*. 2024;52:37-41. doi:10.47197/retos.v52.101895
12. 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
13. Widiawaty A, Ayda KP, Nasution SA, Kedokteran F, Riau U. Machine Translated by Google Profil Kelembapan Kulit pada Kulit Normal dan Penggunaan Penyakit Kulit Radang Penganalisis Kulit Machine Translated by Google. Published online 2022:119-121.
14. Araujo FO, Felício MB, Lima CF, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activity of curcumin transdermal gel in an IL-10 knockout mouse model of inflammatory bowel disease. *An Acad Bras Cienc*. 2022;94(4):1-13. doi:10.1590/0001-3765202220201378
15. Mahzouni P, Esfahani SN, Minaiyan M, Asghari G, Saeidi M. Anti-Inflammatory Effect of *Curcuma Longa* on Ulcerative Colitis Caused via AcOH in Rats. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*. 2023;6(8):1915-1924. doi:10.26655/JMCHEMSCI.2023.8.20
16. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, et al. A network map of Interleukin-10 signaling pathway. *J Cell Commun Signal*. 2016;10(1):61-67. doi:10.1007/s12079-015-0302-x
17. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10). doi:10.1101/cshperspect.a016295
18. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: Immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409. doi:10.1038/nrrheum.2017.83
19. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16-34. doi:10.3109/08830185.2010.529976

20. Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, et al. *Elevation of Serum Interleukin 6 Prior to Acute Phase Proteins on the Inflammation by Surgical Operation*. Vol 50.; 1989.
21. Narazaki M, Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3528. doi:10.3390/ijms19113528
22. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137. doi:10.1159/000505099
23. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med*. 2021;53(7):1116-1123. doi:10.1038/s12276-021-00649-0
24. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, Moots RJ. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(7):1321-1331. doi:10.1093/rheumatology/keu035
25. Shen TNY, Kanazawa S, Kado M, et al. Interleukin-6 stimulates Akt and p38 MAPK phosphorylation and fibroblast migration in non-diabetic but not diabetic mice. *PLoS One*. 2017;12(5). doi:10.1371/journal.pone.0178232
26. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8(5). doi:10.3390/BIOMEDICINES8050101
27. Pereira L, Font-Nieves M, Van den Haute C, Baekelandt V, Planas AM, Pozas E. IL-10 regulates adult neurogenesis by modulating ERK and STAT3 activity. *Front Cell Neurosci*. 2015;9(FEB). doi:10.3389/fncel.2015.00057
28. Green M, Kashetsky N, Feschuk A, Maibach HI. Transepidermal water loss (TEWL): Environment and pollution—A systematic review. *Skin Health and Disease*. 2022;2(2). doi:10.1002/ski2.104
29. An I, Harman M, Ibiloglu I. Topical Ciclopirox Olamine 1%: Revisiting a Unique Antifungal. *Indian Dermatol Online J*. 2017;10(4):481-485. doi:10.4103/idoj.IDOJ
30. Mohamed Y, Koussayer B, Randolph EM, et al. A Novel Method to Determine Patient Skin Type: The Skin Analyzer. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023;11(10):E5341. doi:10.1097/GOX.00000000000005341
31. Juwanda FS, Zin HM. The Development of Skin Analyser for Skin Type and Skin Problem Detection The Development of Skin Analyser for Skin Type and Skin Problem Detection The development of skin analyser for skin type and skin problem detection. *Journal of ICT in Education*. 2021;8(3):27.

32. Yuan Shan C, Iskandar Y. STUDI KANDUNGAN KIMIA DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGI TANAMAN KUNYIT (*Curcuma longa* L.). *Farmaka*. 2018;16(2):547-555.
33. Adisa SD, Tripatmasari M, Suryawati S, Wasonowati C. Identifikasi morfologi dan rendemen kunyit (*Curcuma domestica* Val.) di Kecamatan Kamal dan Kecamatan Bangkalan, Kabupaten Bangkalan. *AGROMIX Jurnal Ilmiah Fakultas Pertanian*. 2022;13(2):209-216. <https://doi.org/10.35891/agx.v13i2.2883>
34. Taryono. *Budidaya Dan Pengolahan Tanaman Kunyit (Curcuma Domestika Val.)*. Balai Penelitian Tanaman Rempah; 2001.
35. Yuniati E, Munir A, Sukenti K, Darmadi, A.A.; Winarti W, Yelita;, Priyanti. *Tantangan Pengembangan Dan Fakta Jenis Tanaman Rempah.*; 2001.
36. Sadiyah RA. Penggunaan filtrat kunyit (*Curcuma domestica* val.) sebagai pewarna alternatif jaringan tumbuhan pada tanaman melinjo (*Gnetum gnemon*). *Berkala Ilmiah Pendidikan Biologi (BioEdu)*. 2015;4(1):765-769.
37. Kohli K, Ali MJ, Ansori;, Raherman Z. Curcumin : a Natural Anti-Inflammatory Agent. *Indian J Pharmacol*. 2005;37(3):141 – 153.
38. 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.
39. Singth D, Kaur, R; Chander V, Chopra K. Antioxidants in The Prevention and Inflammation from Oxidative Stress of Renal Disease. *Journal Medicine Food*. 2006;9(4):443-450.
40. 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
41. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *American Journal of Roentgenology*. 2020;215(1):87-93. doi:10.2214/AJR.20.23034
42. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci*. 2014;116(1):1-7.

43. 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.
44. 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
45. Wang Y, MH PA, Cheng A. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal.* Published online 15AD:1867-1876.
46. Jurenka J. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research Alternative. *Medicine Review.* 2009;14(2):141-153.
47. Araújo CAC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(5):723-728. doi:10.1590/S0074-02762001000500026
48. Wolnicka-Glubisz A, Wisniewska-Becker A. Dual Action of Curcumin as an Anti- and Pro-Oxidant from a Biophysical Perspective. *Antioxidants.* 2023;12(9):1-18. doi:10.3390/antiox12091725
49. Li W, Jiang Z, Xiao X, et al. Curcumin inhibits superoxide dismutase-induced epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/NF-κB pathway in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol.* 2018;52(5):1593-1602. doi:10.3892/ijo.2018.4295
50. Ahmed IA, Mikail MA, Zamakshshari N, Abdullah ASH. Natural anti-aging skincare: role and potential. *Biogerontology.* 2020;21(3):293-310. doi:10.1007/s10522-020-09865-z
51. Rodan K, Fields K, Majewski G, Falla T. Skincare Bootcamp: The Evolving Role of Skincare. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(July):E1152. doi:10.1097/GOX.0000000000001152
52. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):37-46. doi:10.1016/j.jtv.2016.03.002
53. Frontiñan-Rubio J, Llanos-González E, González VJ, Vázquez E, Durán-Prado M. Subchronic Graphene Exposure Reshapes Skin Cell Metabolism. *J Proteome Res.* 2022;21(7):1675-1685. doi:10.1021/acs.jproteome.2c00064

54. Ahmad A, Arfa FFDH, Asifa NS, Ika ZS, Safna Bina Nusriya, Tasya SN. Characterization and Application of Moisturizer In Skin Treatment: A Review. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2023;33(4)(4):1602-1613.
55. Sherwood L. *Fisiologi Manusia : Dari Sel Ke Sistem*. Edisi 8. EGC; 2014.
56. Harahap M. *Ilmu Penyakit Kulit Acne Vulgaris*. Hipokrates; 2013.
57. 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
58. Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9th ed. McGraw-Hill Education LLC; 2019.
59. Dewiastuti M, Hasanah IF. Pengaruh Faktor-Faktor Risiko Penuaan Dini Di Kulit Pada Remaja Wanita Usia 18-21 Tahun. *Jurnal Profesi Medika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2017;10(1):21-25. doi:10.33533/jpm.v10i1.10
60. 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
61. Bosch R, Philips N, Suárez-Pérez JA, Juarranz A, Devmurari A, chalensouk-Khaosaaat J; and Gonzalez S. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. *Antioxidants (Basel)*. 2015;4:248-268.
62. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6). doi:10.3390/ijms17060868
63. Philips N, Auler S, Hugo R, Gonzalez S. Beneficial regulation of matrix metalloproteinases for skin health. *Enzyme Res*. 2011;2011.
64. Sharma MR, Werth B, Werth VP. Animal models of acute photodamage: Comparisons of anatomic, cellular and molecular responses in C57BL/6J, SKH1 and Balb/c mice. *Photochem Photobiol*. 2011;87(3):690-698. doi:10.1111/j.1751-1097.2011.00911.x
65. Green A, Hughes M, McBride P, Fourtanier A. Factors Associated with Premature Skin Aging (Photoaging) before the Age of 55. *A Population Based Study*. 2011;4029:74-80.

66. Rosita C, Prakoeswa S. *Wistar Rat as Photoaging Mouse Model*. Vol 33.; 2023.
67. Murlistyarini S, Dani AA. Peran Matriks Metaloproteinase (MMP) pada Proses Photoaging. *Journal of Dermatology, Venereology and Aesthetic*. 2022;3(1):13-22.
68. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8(5). doi:10.3390/BIOMEDICINES8050101
69. Kwon KR, Alam MB, Park JH, Kim TH, Lee SH. Attenuation of UVB-induced photo-aging by polyphenolic-rich spatholobus suberectus stem extract via modulation of MAPK/AP-1/MMPs signaling in human keratinocytes. *Nutrients*. 2019;11(6). doi:10.3390/nu11061341
70. Nakamura M, Haarmann-Stemann T, Krutmann J. COX inhibition enhances inflammatory immune cell infiltration in UV-irradiated human skin: Implications for the treatment of sunburn. *Exp Dermatol*. 2015;24(10):734-735. doi:10.1111/exd.12783
71. Gallo RL, Bernard JJ. Innate immune sensors stimulate inflammatory and immunosuppressive responses to UVB radiation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(6):1508-1511. doi:10.1038/jid.2014.32
72. Ballantyne M. The Pharmacognosy and Therapeutic Efficacy of Turmeric (Curcuma Longa): A Systematic Review. *Senior Honors Projects*. Published online 2017.
73. Shimizu K, Funamoto M, Sunagawa Y, et al. Anti-inflammatory Action of Curcumin and Its Use in the Treatment of Lifestyle-related Diseases. *National Library of Medicine*. 2019;14(2):117–122.
74. Ikrima K, Amalia R, Levita J. *PERAN SPESIES OKSIGEN REAKTIF PADA INFLAMASI SERTA ANTIOKSIDAN ALAMI SEBAGAI FITOTERAPI*. Vol 17.
75. Shabunin AS, Yudin VE, Dobrovolskaya IP, et al. Composite wound dressing based on chitin/chitosan nanofibers: Processing and biomedical applications. *Cosmetics*. 2019;6(1). doi:10.3390/cosmetics6010006
76. Lee LY, Liu SX. Pathogenesis of Photoaging in Human Dermal Fibroblasts. *Int J Dermatol Venereol*. Published online 2021:37-42. doi:10.1097/JD9.0000000000000068

77. Ke Y, Wang XJ. TGF β Signaling in Photoaging and UV-Induced Skin Cancer. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021;141(4):1104-1110. doi:10.1016/j.jid.2020.11.007
78. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(10):647-661. doi:10.1089/wound.2013.0517
79. 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
80. Kasprzak-Drozd K, Niziński P, Hawrył A, et al. Potential of Curcumin in the Management of Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7). doi:10.3390/ijms25073617
81. Ryser S, Schuppli M, Gauthier B, et al. UVB-induced skin inflammation and cutaneous tissue injury is dependent on the MHC class I-like protein, CD1d. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(1):192-202. doi:10.1038/jid.2013.300
82. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(1):23-63. doi:10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30
83. Kim Y, Lee J, Kim J, et al. The pathogenic role of interleukin-22 and its receptor during UVB-induced skin inflammation. *PLoS One*. 2017;12(5):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0178567
84. Lubis A, Siah Putra Siahaan A, Chandra R, et al. Kadar Serum Interleukin-6 Tikus Wistar Jantan Pada Uji Toksisitas Akut Ekstrak Kunyit Putih Serum Levels Of Interleukin-6 Male Wistar Rats In Acute Toxicity Test Of White Turmeric Extract. *Prima Medical Journal (Primer): Artikel Penelitian*. 2022;7(2):43-47.
85. Shafia A, Trisnadi S, Putra A. Bay Leaf (*Syzygium Polyanthum*) Extract Effect on IL-10 and IL-6 Gene Expression in Traumatic Ulcer. *Jurnal Profesi Medika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2023;17(2):203-213. doi:10.33533/jpm.v17i2.6914