

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH MAHKOTA
DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP KADAR IL-10**

**Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Sinar
UV-B**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Vita Ayu Tegar Khamareta

30102100212

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2025

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH MAHKOTA
DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP KADAR IL-10
(Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar
Sinar UV-B)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Vita Ayu Tegar Khamareta

30102100212

Telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 02 Januari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M. Kes.
Pembimbing II

Dra. Eni Widayati, M. Si

Anggota Tim Penguji I

Dr. dr. Chodidjah, M. Kes
Anggota Penguji II

Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, Apt., M.Si

Semarang, 20 Januari 2025

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Seryo Trisnadi, Sp.KF, S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Vita Ayu Tegar Khamareta

NIM : 30102100212

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

“PENGARUH EKSTRAK ETANOL BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP KADAR IL-10

(Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Sinar UV-B)”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan Tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau Sebagian karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 30 Desember 2024

Yang menyatakan,



Vita Ayu Tegar Khamareta

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis diberikan kesehatan, kekuatan, serta kesabaran untuk dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH MAHKOTA DEWA TERHADAP KADAR IL-10” (Studi Eksperimental Terhadap Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Sinar UV-B)**

Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Keberhasilan penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari doa berbagai pihak yang telah mendukung penulis, maka pada kesempatan ini penulis ingin mengungkapkan rasa terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung
2. Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes selaku dosen pembimbing pertama dan Dra. Eni Widayati, M.Si selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu kepada penulis untuk memberikan bimbingan, arahan, masukan, saran, ilmu dan pengalaman sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
3. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku dosen penguji pertama dan Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, Apt., M.Si, selaku dosen penguji kedua, yang telah

meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan untuk penyusunan skripsi ini

4. Kepala Bagian Pusat Studi Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi PAU UGM Yogyakarta, serta staff dan jajarannya yang telah membantu dalam perlakuan hewan coba hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
5. Teristimewa untuk orang tua tercinta, cinta pertama yaitu Bapak Noor Hamid dan pintu surgaku Ibu Yustina Budi Rahayu. Terimakasih banyak atas segala pengorbanan, dukungan, motivasi, perhatian, fasilitas, nasihat serta do'a tulus kasih yang tidak pernah putus dipanjatkan dalam setiap sujudnya memohon ridho dari Sang Maha Pencipta agar setiap Langkah anak-anaknya selalu diridhoi dalam segala hal, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Kepada kedua adek tersayang Yusuf Kamal dan Yusuf Kamil, serta keluarga besar penulis yang senantiasa mendoakan, memberikan segala dukungan tanpa henti, selalu memberikan semangat, dan motivasi kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
7. Sahabat kecil penulis, Adelia Putri Fatikhaturrahmah yang senantiasa memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini
8. Sahabat "Skripsi lancar" Fayza Nahda Farabitha dan Putu Ayudhya Cesia Indriani yang banyak membantu penulis dalam mengerjakan skripsi ini,

menjadi tempat berkeluh kesah, senantiasa memberikan dukungan, motivasi dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini

9. Sahabat penulis dibangku perkuliahan yang selalu kebersamai dalam tiga setengah tahun ini yaitu: Dea Ayu Sri Wulansari, Faisya Salsabila Nadhifa, Fidela Mita Berliana, Intan Marlinda, Nilla Nurmalita Dati, Revi Mariska, Falentin Zetakumalasari yang telah memberikan dukungan, motivasi dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini

Semoga Allah SWT senantiasa membalas semua kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis menghadapi kritik dan saran. Akhir kata, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat terutama bagi ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

UNISSULA

بمعتز سلطان أبجوج الإسلامية

Semarang, 30 Desember 2024

Penulis

Vita Ayu Tegar Khamareta

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Interleukin (IL-10)	5
2.1.1 Definisi dan fungsi	5
2.1.2 Mekanisme produksi Interleukin-10 (IL-10)	6
2.1.2 Faktor yang memengaruhi kadar IL-10.....	11
2.2 Kulit	13
2.2.1 Definisi dan fungsi	13
2.2.2 Struktur kulit	14
2.3 Inflamasi.....	17
2.3.1 Definisi.....	17
2.3.2 Mekanisme peralihan fase inflamasi ke fase proliferasi	18
2.4 Mahkota Dewa	20
2.4.1 Deskripsi tanaman.....	20
2.4.2 Taksonomi	21
2.4.3 Morfologi	22
2.4.4 Kandungan Kimia Mahkota Dewa dan Efek Farmakologis	24

2.5	Sinar UV-B	28
2.5.1	Definisi	28
2.5.2	Dampak Sinar UV-B pada kulit	29
2.6	Hubungan Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa Terhadap Kadar IL-10	31
2.7	Kerangka Teori	33
2.8	Kerangka Konsep	34
2.9	Hipotesis	34
BAB III METODE PENELITIAN		35
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	35
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	37
3.2.1	Variabel	37
3.2.2	Definisi operasional	37
3.3	Populasi dan Sampel	39
3.3.1	Populasi	39
3.3.2	Sampel	39
3.3.2.1	Besar sampel	39
3.3.2.2	Kriteria inklusi	40
3.3.2.3	Kriteria drop-out	40
3.3.2.4	Teknik pengambilan sampel	40
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	41
3.4.1	Instrumen penelitian	41
3.4.2	Bahan penelitian	41
3.5	Cara penelitian	41
3.5.1	Cara pembuatan dan pemberian dosis ekstrak etanol buah mahkota dewa	41
3.5.2	Pemaparan sinar UV-B	42
3.5.3	Prosedur penelitian	42
3.5.4	Pemberian perlakuan	43
3.5.5	Cara pengambilan darah	44
3.5.6	Cara pemeriksaan kadar IL-10	44
3.5.7	Alur penelitian	45
3.6	Tempat dan waktu penelitian	46
3.7	Analisa hasil	46
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		55

4.1 Hasil Penelitian.....	55
4.2 Pembahasan Hasil.....	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
5.1 Kesimpulan.....	62
5.2 Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN.....	62



DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ATF	: <i>Automatic Transmission Fluid</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DW	: <i>Dry weight</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GSK3b	: <i>Glycogen Synthase Kinase 3 Beta</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MSK	: <i>Mitogen and Stress activated protein Kinase</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa beta</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PI3K	: <i>Phospho- Inositide 3- Kinase</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor beta</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

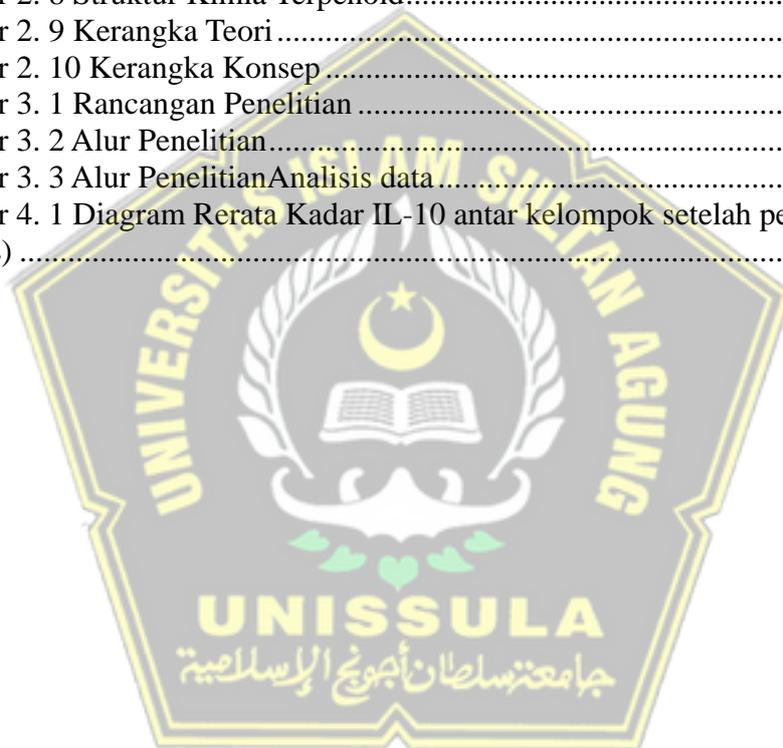
DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Hasil Uji Kualitatif Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Mahkota dewa....	24
Tabel 4. 1 Rerata Kadar IL-10, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, dan Uji One Way ANOVA	56
Tabel 4. 2 Tabel Hasil Uji Post-Hoc LSD	57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Produksi IL-10	8
Gambar 2. 2 IL-10 responding cell	10
Gambar 2. 3 Struktur Kulit	16
Gambar 2. 4 Peralihan Fase Inflamasi ke Fase Proliferasi.....	20
Gambar 2. 5 Bagian Tanaman Phaleria macrocarpa	22
Gambar 2. 6 Struktur Kimia Flavonoid	24
Gambar 2. 7 Struktur Kimia Alkaloid	26
Gambar 2. 8 Struktur Kimia Terpenoid.....	27
Gambar 2. 9 Kerangka Teori.....	33
Gambar 2. 10 Kerangka Konsep	34
Gambar 3. 1 Rancangan Penelitian	35
Gambar 3. 2 Alur Penelitian.....	45
Gambar 3. 3 Alur Penelitian Analisis data	45
Gambar 4. 1 Diagram Rerata Kadar IL-10 antar kelompok setelah perlakuan (pg/mL)	56



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil analisis statistic deskriptif kadar IL-10, normalitas, dan homogenitas	62
Lampiran 2. Hasil Analisis uji One Way Anova	64
Lampiran 3. Hasil Analisis Uji Post-Hoc LSD	65
Lampiran 4. Ethical Clearance	66
Lampiran 5. Surat Keterangan Bebas Peminjaman.....	67
Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian	68
Lampiran 7. Laporan Hasil Uji	69
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian	70



INTISARI

Sinar UV-B menyebabkan terjadinya inflamasi kulit ditandai dengan terhambatnya produksi interleukin 10. Buah mahkota dewa yang terbukti mempunyai kandungan zat aktif berupa flavonoid, alkaloid, terpenoid dan fenolik dapat bermanfaat sebagai antiinflamasi dan antioksidan, sehingga dapat menetralsir radikal bebas. Tujuannya untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar IL-10 pada tikus putih galur wistar yang dipapar sinar UV-B.

Jenis penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post-test only control group desain*. Sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, yaitu kelompok normal (K1), kelompok yang dipapar sinar UV-B (K2), kelompok yang dipapar sinar UV-B dan ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 1,022 mg/hari (K3), kelompok yang dipapar sinar UV-B dan ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 2,044 mg/hari (K4). Penelitian dilakukan selama 14 hari dengan pemberian perlakuan selama 7 hari, hari ke-8 dilakukan analisa kadar IL-10. Data dianalisis dengan uji *One Way Anova* dan *Post-hoc LSD*

Hasil rerata kadar IL-10 pada K1=86.34 ± 1.06 pg/mL, K2=29.19 ± 1.22 pd/mL, K3=67.43 ± 1.73 pg/mL, K4=79.06 ± 1.29 pd/mL. Hasil uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = .0001$, hal ini menunjukkan paling tidak terdapat dua kelompok yang berbeda signifikan. Hasil uji *Post Hoc LSD* didapatkan semua dari uji beda antar 2 kelompok $p < 0.05$, menunjukkan bahwa semua antar 2 kelompok berbeda signifikan.

Pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa berpengaruh terhadap kadar IL-10 pada tikus putih galur wistar yang dipapar sinar UV-B.

Kata kunci: Ekstrak etanol buah mahkota dewa, IL-10, inflamasi, sinar UV-B

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sinar UV-B dengan panjang gelombang 290 – 320 nm (Ansary *et al.*, 2021) dapat menyebabkan terjadinya peradangan atau *sunburn*. Apabila terjadi paparan sinar UV-B lebih dari 6 jam akan merusak molekul pada lapisan epidermis dan lapisan dermis, sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Son *et al.*, 2020), jika terdapat ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kemampuan sistem pertahanan tubuh untuk mendetoksifikasi ROS dapat menyebabkan *stress oxidative* (Cahaya Pertiwi *et al.*, 2021), sehingga memicu transduksi sinyal dan mengaktifkan faktor transkripsi *Nuclear Factor Kappa β* (*NF- κ B*) (Linggapan, 2018), yang menyebabkan terjadinya inflamasi kulit dan kerusakan pada DNA ditandai dengan terhambatnya produksi interleukin 10 (IL-10). Oleh karena itu, untuk menetralkan radikal bebas dapat dilakukan dengan pemberian antioksidan alami, salah satunya adalah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) (Ain Thomas *et al.*, 2022) yang sudah terbukti mempunyai kandungan zat aktif berupa flavonoid, alkaloid, terpenoid dan fenolik yang dapat bermanfaat sebagai antiinflamasi, antivirus, antibakteri, antikanker dan antioksidan (R. Utami *et al.*, 2022). Dari kandungan senyawa aktif tanaman mahkota dewa tersebut, diharapkan dapat digunakan untuk mengatasi inflamasi akibat paparan sinar UV-B, namun sampai saat ini masih jarang dibuktikan dengan

mengukur interleukin 10 (IL-10) sebagai penanda (*marker*) sitokin antiinflamasi.

Penelitian oleh Vogel *et al.* (2017) menunjukkan 33% dari responden terpapar sinar matahari dengan pria (37%) mengalami paparan yang lebih tinggi dibandingkan wanita (30%). Sekitar 3% responden mengalami luka bakar akibat paparan sinar ultraviolet yang disertai dengan vesikel, sedangkan 10% yang mengalami luka bakar timbul rasa nyeri selama lebih dari satu hari. Mengingat Indonesia berada di daerah tropis dengan paparan sinar UV-B yang tinggi, maka potensi timbulnya masalah pada kulit juga cukup besar. Oleh karena itu, diperlukan upaya pencegahan yang salah satunya dengan memanfaatkan tanaman herbal yang sering dijumpai di masyarakat.

Putri *et al.* (2020) melakukan penelitian yang menunjukkan aktivitas antioksidan pada ekstrak dalam buah mahkota dewa, yang terbukti efektif dalam menetralkan radikal bebas yang ditunjukkan dengan nilai IC50 sebesar 28,242 ppm. Hasil penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan pada buah mahkota dewa berkaitan dengan kandungan fenolik dan flavonoid-nya. Secara spesifik fenolik sebesar $58,3 \pm 0,07$ mg/g DW dan flavonoid sebesar $127,8 \pm 1,08$ mg/g DW (Hendra dan Haryani, 2018).

Berdasarkan uraian di atas, paparan sinar UV-B mengandung radikal bebas yang berpotensi merusak kulit dan dapat menyebabkan inflamasi. Selain itu, buah mahkota dewa mengandung antioksidan yang dapat

mengurangi efek radikal bebas. Oleh karena itu, pada penelitian ini tikus putih galur wistar diberikan ekstrak etanol buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) untuk mencegah proses inflamasi akibat paparan sinar UV-B dengan mengukur kadar IL-10 sebagai faktor utama antiinflamasi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi terhadap upaya pencegahan terjadinya dampak kesehatan yang disebabkan oleh sinar UV-B.

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) berpengaruh terhadap kadar IL-10 pada tikus putih galur wistar yang dipapar sinar UV-B?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar IL-10 pada tikus putih galur wistar yang dipapar sinar UV-B.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui jumlah kadar IL-10 pada tikus putih galur wistar kelompok normal, kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

1.3.2.2 Untuk mengetahui perbedaan rata-rata kelompok normal, kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

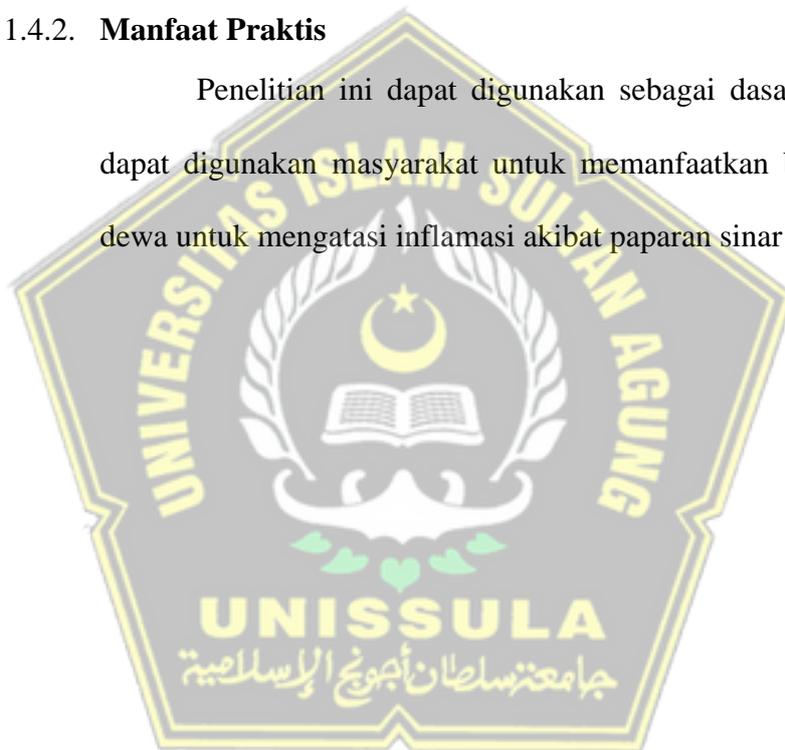
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian lanjutan dan memberikan sumbangan keilmuan medis mengenai pengaruh ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar IL-10 pada tikus jantan galur wistar yang dipapar sinar UV-B.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar ilmiah yang dapat digunakan masyarakat untuk memanfaatkan buah mahkota dewa untuk mengatasi inflamasi akibat paparan sinar UV-B.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interleukin (IL-10)

2.1.1 Definisi dan fungsi

Interleukin 10 atau *cytokines synthesis inhibitory factor* merupakan sebuah sitokin *pleiotropic* yang memiliki peran untuk mengatur peradangan dan menjaga homeostasis sel (Habangar *et al.*, 2023). Pada manusia, gen IL-10 terletak di lengan panjang kromosom 1 dan merupakan anggota keluarga sitokin kelas II, serta memiliki bentuk aktif homodimer berukuran 36 kDa yang dapat larut dalam air. Homodimer ini terdiri dari dua monomer dengan struktur yang terdiri dari enam heliks α yang stabil karena dua ikatan disulfida yang ada di dalam rantai tersebut (Carlini *et al.*, 2023). Selain IL-10, kelompok sitokin IL-10 juga mencakup IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28A, IL-28B, dan IL-29 (Saraiva *et al.*, 2020).

IL-10 memiliki sifat antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi respon inflamasi dalam tubuh (Weston *et al.*, 2021) dengan cara menghambat pelepasan sitokin proinflamasi dan dianggap sebagai salah satu sitokin immunosupresif (Mujayanto *et al.*, 2020). Selain itu, IL-10 juga berperan sebagai sitokin antifibrotic yang membantu mengatur aktivitas *remodelling* matriks

ekstraseluler dengan mengendalikan aktivitas sel fibroblas. Pada luka kulit, IL-10 membantu mempercepat penyembuhan dengan mengatur produksi hyaluronan oleh fibroblas tertentu yang tergantung pada STAT3. Sebagai tambahan, IL-10 juga dapat membantu menarik sel-sel endotel pembuluh darah dan mempercepat pembentukan kembali lapisan kulit yang rusak (Carlini *et al.*, 2023).

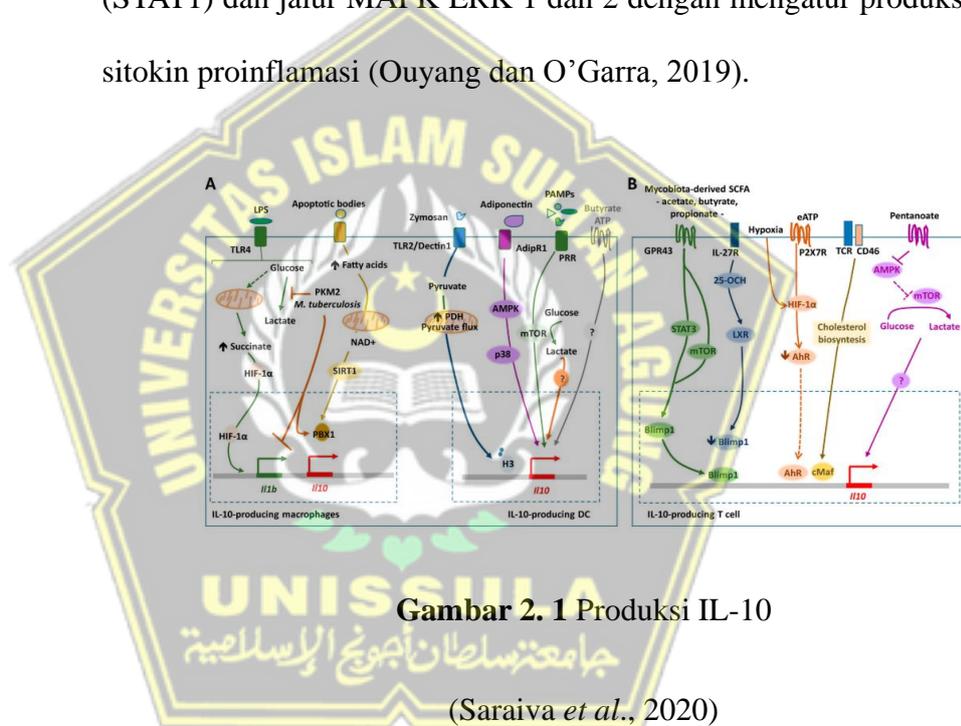
2.1.2 Mekanisme produksi Interleukin-10 (IL-10)

Molekul efektor yang penting dalam sistem pertahanan tubuh disebut dengan sitokin, yang berperan dalam melindungi tubuh dari berbagai jenis patogen, mengurangi kerusakan tambahan, serta memfasilitasi proses penyembuhan luka (Ouyang O'Garra, 2019). Salah satu mekanisme yang digunakan tubuh untuk mencegah kerusakan berlebihan pada jaringan adalah dengan memproduksi sitokin antiinflamasi, salah satunya yaitu interleukin-10 (IL-10). Beberapa jenis sel non-imun, seperti keratinosit kulit akan memproduksi IL-10 sebagai respon terhadap rangsangan seperti infeksi, radiasi UV, cedera dan kerusakan jaringan (Carlini *et al.*, 2023). Pada awalnya IL-10 dianggap sebagai produk dari sel Th2, namun sekarang diketahui bahwa jenis sel leukosit yang berbeda-beda termasuk sel dendritik, makrofag, sel T, sel NK, sel B dan sel lainnya menghasilkan IL-10 sebagai respon terhadap pola molekuler terkait pathogen (PAMPs) (Gabryšová dan

O'Garra, 2018). Beberapa sel non-hematopoetik, seperti sel epitel juga mampu memproduksi IL-10. Selain itu, sel-sel tumor dapat pula memproduksi IL-10, terkait dengan kemampuannya yang menyebabkan kondisi immunosupresif (Saraiva *et al.*, 2020).

Produksi IL-10 diatur untuk melindungi tubuh dari penyakit dan cenderung menurun dibandingkan dengan produksi sitokin proinflamasi yang dilepaskan pada fase awal ketika tubuh masih berada dalam fase inflamasi. Penurunan ekspresi IL-10 ini dapat menyebabkan respon inflamasi terhadap mikroba menjadi lebih tinggi. Di sel myeloid seperti makrofag dan sel dendritik, IL-10 diproduksi setelah menerima sinyal dari reseptor pengenalan pola (PRR), seperti *toll-like receptor* (TLR) yang diaktifkan oleh patogen. Ketika TLR aktif, sel fagosit akan bekerja menelan dan menghancurkan mikroorganisme yang menyebabkan infeksi. Disamping itu, juga dapat memicu pelepasan berbagai bahan kimia yang menyebabkan inflamasi (peradangan). Setelah berikatan dengan TLR, beberapa protein kinase seperti ERK, p38-MAPK, PI3K, NF- κ B mengirikan sinyal. Ketika ERK dan p38 bekerja bersama, ia mengaktifkan protein kinase yang diaktifkan oleh MSK 1 dan MSK 2, setelah itu mendorong produksi IL-10 dalam makrofag yang dirangsang TLR4 melalui faktor transkripsi CREB, dan ATF 1. Semua protein tersebut telah terbukti penting dalam mengatur produksi IL-10 dalam sel myeloid. Sebagai contoh,

polisakarida yang dihasilkan oleh *Helicobacter hepaticus* telah ditemukan memicu respon antiinflamasi dan proses perbaikan spesifik pada makrofag dengan meningkatkan produksi IL-10 melalui aktivasi jalur TLR2-MSK-CREB. Selain itu, infeksi *Mycobacterium tuberculosis* juga memengaruhi produksi IL-10 melalui aktivasi *Signal Transducer and Activator of Transcription 1* (STAT1) dan jalur MAPK ERK 1 dan 2 dengan mengatur produksi sitokin proinflamasi (Ouyang dan O'Garra, 2019).



Gambar 2. 1 Produksi IL-10

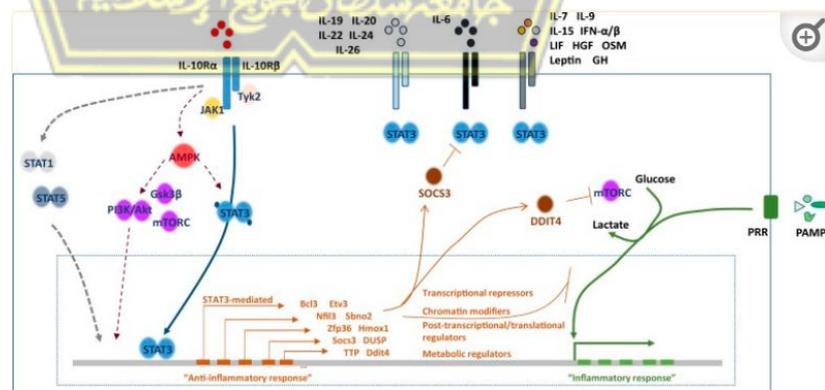
(Saraiva *et al.*, 2020)

Respon sel terhadap IL-10 dimulai dengan pengikatan homodimer IL-10 ke kompleks reseptor IL-10 heterotetrametri (IL-10R) yang terdiri dari IL-10R1 dan IL-10R2 (Engelhardt dan Grimbacher, 2014). IL-10R1 yang diekspresikan oleh limfosit, makrofag, dan sel dendritik membentuk interaksi afinitas tinggi yang spesifik dengan IL-10. Sedangkan IL-10R2 yang hampir ada

di semua jenis sel berafinitas rendah atau tidak berikatan langsung dengan IL-10 (Carlini *et al.*, 2023). Kompleks IL-10R ini yang akan mengaktifkan jalur sinyal IL-10 dengan melibatkan beberapa protein dan molekul sinyal, salah satunya adalah jalur JAK-STAT yang akan mengaktifkan STAT3, STAT1, dan STAT5. STAT3 sangat penting dalam mengatur cara IL-10 bekerja dalam sistem kekebalan tubuh dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi (seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, CSF, dan TNF- α) (Habangar *et al.*, 2023). Selain itu, STAT3 juga berperan dalam mengatur ulang cara tubuh merespon sinyal dari IL-10, dengan menghambat Jak1. Dengan demikian, jalur sinyal Jak1/Tyk2/STAT3 juga akan terpengaruh. IL-10 juga mempengaruhi proses transkripsi dengan mengaktifkan jalur sinyal seperti PI3K/Akt/Glycogen Synthase Kinase 3 Beta (GSK3b) dan PI3K/Akt/mTORC1 pada makrofag (Carlini *et al.*, 2023). Respon inilah yang menyebabkan produksi mediator antiinflamasi dan menghambat berbagai jalur inflamasi.

Hal ini dibuktikan pada penelitian sebelumnya dengan melaporkan bahwa IL-10 memfasilitasi transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi dengan menghambat sekresi sitokin proinflamasi (Singampalli *et al.*, 2020). Selain itu, IL-10 juga berperan dalam menekan kemampuan presentasi antigen pada Th1 dan Th2 dari monosit dan APC dengan menurunkan regulasi MHC II yang akan

menghambat kemampuan monosit dalam menyajikan antigen kepada sel T. Penelitian oleh Saraiva *et al* (2020) menunjukkan bahwa penurunan respon imun dapat diakibatkan oleh penurunan ekspresi MHC II sebagai respon terhadap aktivasi IL-10. Penekanan respon inflamasi yang dimediasi oleh sel T, baik yang umum maupun yang ditargetkan adalah hasil akhir dari aktivitas (Mujayanto *et al.*, 2020). Melalui tindakan terkoordinasi ini, IL-10 dapat menyebabkan penghentian respon imun inflamasi, baik secara langsung maupun dengan menekan aktivitas makrofag dan sel dendritic. Namun, dapat juga dengan cara tidak langsung dengan membatasi aktivasi, diferensiasi dan fungsi efektor sel T serta dengan meningkatkan toleransi perifer (Carlini *et al.*, 2023). Oleh karena itu, pengendalian yang tepat terhadap produksi IL-10 sangat penting untuk menjaga keseimbangan dalam respon imun tubuh.



Gambar 2. 2 IL-10 responding cell

(Saraiva *et al.*, 2020)

2.1.2 Faktor yang memengaruhi kadar IL-10

Terhambatnya produksi kadar IL-10 juga dapat disebabkan karena faktor lain seperti :

a) Usia

Seiring dengan bertambahnya usia, respon imun cenderung mengalami penurunan. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya kemampuan tubuh dalam melawan penyakit, yang dikenal sebagai immunosenescence (Carlini *et al.*, 2023). Pada usia lanjut, kadar IL-10 dalam tubuh menurun, sehingga kemampuan untuk mengontrol peradangan juga akan menurun. Sementara itu, IL-10 berperan dalam mencegah peradangan dengan menekan aktivasi makrofag, menghalangi presentasi antigen, serta pelepasan dan aktivasi sitokin proinflamasi (seperti, IL-6, TNFa, dan IL-1) (Dagdeviren *et al.*, 2017). Oleh karena itu, terhambatnya produksi kadar IL-10 pada usia lanjut dapat meningkatkan risiko peradangan dan gangguan kesehatan yang terkait.

b) Obesitas

Obesitas dapat mengganggu sekresi sitokin, adipokin dan interferon (Rahayu *et al.*, 2021). Regulasi metabolisme dan sistem kekebalan tubuh sangat bergantung pada adipokin. Konsekuensi potensial lain dari obesitas adalah terganggunya produksi adipokin, yang dapat menyebabkan peradangan. Salah

satu kelas adipokin yang dikenal dengan karakteristik antiinflamasi adalah adiponektin. Akan tetapi, distribusi lemak dapat memengaruhi kadar adiponektin di dalam darah. Pada obesitas, peningkatan lemak visceral dapat menghasilkan penurunan kadar adiponektin dan IL-10, serta peningkatan kadar sitokin proinflamasi. Selain itu, peningkatan kadar sitokin inflamasi, yang dapat menyebabkan resistensi insulin dan masalah metabolisme lainnya pada obesitas (Borges *et al.*, 2017).

c) Stress

Kondisi stress dapat mengganggu regulasi respon imun, sehingga dapat menyebabkan inflamasi (Febyan *et al.*, 2020). Pada kondisi stress, tubuh akan mengalami ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi, seperti IL-6 yang meningkat dan aktivitas antiinflamasi seperti IL-10 akan menurun (Noushad Shamoon *et al.*, 2021).

d) Jenis kelamin

Hormon seks seperti estrogen dan testosteron memiliki peran penting dalam mengatur sistem imun tubuh. Estrogen bertindak meningkatkan respon dengan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Sebaliknya, testosteron bertindak sebagai penekan kekebalan dengan meningkatkan regulasi sitokin antiinflamasi, seperti IL-10, Testosteron juga

dapat mengurangi aktivitas sel NK dan menurunkan sekresi sitokin proinflamasi dengan menghambat regulasi sinyal NF- κ B, serta mengurangi ekspresi TLR saat terinfeksi (Schurz *et al.*, 2019).

2.2 Kulit

2.2.1 Definisi dan fungsi

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia karena menyumbang sekitar 15% dari seluruh massa tubuh orang dewasa, yang memiliki berat dua kali lipat dari berat otak yaitu sekitar tiga sampai lima kilogram. Dua lapisan dasar membentuk kulit adalah epidermis dan dermis, serta terdapat lapisan subkutan yang tidak dianggap sebagai komponen kulit.

Organ pada dasarnya terdiri dari empat jenis jaringan kulit, diantaranya terdapat berbagai jenis epitel, termasuk jenis yang paling umum yaitu epitel berlapis datar. Endotelium adalah lapisan yang melapisi pembuluh darah kulit. Kelenjar kulit terdiri dari kelenjar epitel. Dermis merupakan lokasi potensial untuk otot rangka, yang terdiri dari sel-sel lemak, serat kolagen dan elastin, dan jenis jaringan ikat lainnya. Otot-otot yang mengendalikan emosi wajah kita memiliki jaringan otot berpola, sedangkan dinding pembuluh darah dan otot-otot yang menahan rambut kita memiliki jaringan otot polos (*m. arrector pili*). Kulit mengandung jaringan saraf, yang meliputi ujung saraf bebas dan banyak badan

saraf, yang bertindak sebagai reseptor sensorik. Jaringan saraf juga terdapat di otak dengan berbagai badan akhir saraf antara lain, badan Meissner dan Pacini.

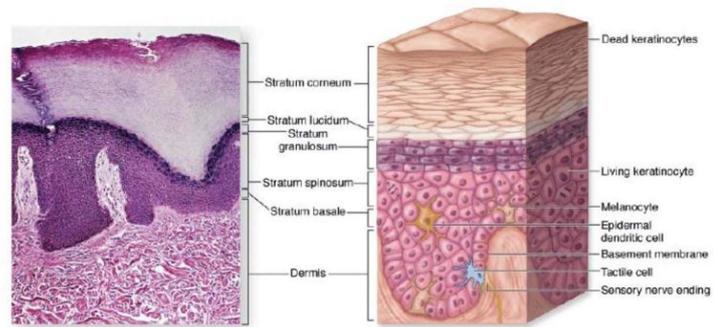
Epidermis adalah lapisan terluar kulit. Epidermis terdiri dari keratinosit, jenis sel tertentu, yang memproduksi keratin. Peran pelindung keratin dilengkapi dengan panjangnya sebagai protein. Lapisan kedua kulit disebut dermis. Kolagen, sekelompok protein struktural fibrilar, membentuk bentuk paling dasar. Di atas jaringan subkutan adalah lapisan hipodermis, yang mengandung lobus kecil sel lemak yang disebut liposit. Lapisan ini juga disebut panniculus. Di atas panniculus terdapat dermis. Ketebalan kulit bervariasi dari satu area tubuh ke area lainnya berdasarkan lokasinya. Perhatikan lapisan epidermis yang sangat tipis yang terdapat pada kelopak mata-kurang dari 0,1 milimeter tebalnya. Sebaliknya, lapisan epidermis paling tebal sekitar 1,5 mm pada bagian bawah kaki dan telapak tangan.

2.2.2 Struktur kulit

A. Epidermis

Lapisan kulit terluar yang terdiri dari epitel berlapis-lapis yang rata dengan lapisan tanduk dikenal sebagai epidermis. Kapiler hanya terlihat di dermis; epidermis adalah jaringan epitel murni dan tidak memiliki pembuluh darah atau saluran getah bening. Di sini nutrisi dan oksigen dibawa masuk. Terdiri dari

banyak lapisan sel yang dikenal sebagai keratinosit, epidermis memiliki struktur yang menyerupai spons. Pembaharuan yang konstan dari orang-orang ini dicapai melalui mitosis, sebuah proses di mana sel-sel di lapisan basal perlahan-lahan bermigrasi ke permukaan epitel. Sel-sel ini mengalami serangkaian peristiwa saat mereka berkembang, termasuk pengendapan filamen keratin dalam sitoplasma, ekspansi, dan diferensiasi. Sel-sel ini terkelupas secara permanen ketika mereka mati saat mendekati permukaan. Dibutuhkan sekitar dua puluh hingga tiga puluh hari untuk sampai ke permukaan. Selama perjalanan ini, struktur sel epidermis berubah, sebuah proses yang disebut sitomorfosis. Irisan histologis yang diambil tegak lurus dengan permukaan kulit memungkinkan para peneliti untuk mempelajari perubahan bentuknya pada tingkat yang berbeda di dalam epitel. Lapisan basal, spinosum, granulosum, lusidum, dan korneum adalah lima lapisan epidermis. Lapisan-lapisan ini masuk ke dalam ke luar dalam urutan tersebut.



Gambar 2. 3 Struktur Kulit

B. Dermis

Stratum papillaris dan stratum retikularis adalah dua lapisan yang membentuk dermis. Benang-benang yang terjalin yang menghubungkan kedua lapisan tersebut menciptakan membran fleksibel yang membaginya.

Papila kulit, yang mungkin berkisar antara lima puluh hingga dua ratus lima puluh per milimeter persegi, adalah yang memisahkan area stratum papillaris dari stratum hidrofilus yang lebih longgar. Hal ini lebih sering terjadi dan lebih parah pada bagian tubuh yang paling banyak menahan berat badan kita, terutama bagian bawah kaki. Sebagian besar papila adalah pembuluh darah kapiler yang memberi nutrisi pada sel epitel di bawahnya. Selain itu, papila tertentu memiliki struktur terminal saraf sensorik yang disebut badan Meissner. Serat kolagen dikemas secara padat tepat di bawah permukaan kulit. Lebih dalam dan lebih tipis dari stratum retikularis, lapisan ini

merupakan jalinan yang tebal dan tidak rata yang dihasilkan dari kombinasi ikatan kolagen kasar dan konsentrasi serat saraf elastin yang sederhana. Tingkat yang lebih dalam melihat lebih banyak helai terbuka, jaringan lemak, keringat dan kelenjar sebacea yang mengisi ruang di antaranya, dan folikel rambut. Tempat-tempat tertentu, termasuk folikel rambut, skrotum, kulit khatan, dan puting payudara, juga memiliki serat otot polos. Serabut otot rangka masuk ke dalam dermis kulit wajah dan leher. Otot-otot ini mendukung ekspresi wajah. Lapisan retikuler mengaitkan dirinya ke hipodermis/fasia superfisial di bawahnya, jaringan ikat longgar dengan banyak sel lemak. Sel-sel kulit Dermis Dermis terdiri dari beberapa sel. Terdiri dari fibroblas, sel lemak, beberapa makrofag dan sel mast, sel dermis adalah sel jaringan ikat.

2.3 **Inflamasi**

2.3.1 **Definisi**

Menurut Abbas *et al* (2016) peradangan adalah sejenis respons jaringan terhadap cedera yang terjadi ketika sel dan protein yang merupakan bagian dari sistem pertahanan inang diangkut ke tempat infeksi dan kerusakan jaringan melalui sirkulasi. Ketika terjadi cedera pada jaringan yang disebabkan berbagai hal seperti bakteri, trauma, bahan kimia, panas, atau faktor lainnya menyebabkan kerusakan jaringan, kondisi ini dikenal sebagai

inflamasi (Guyton *et al.*, 2019) yang ditandai dengan *rubor, calor, dolor, tumor* dan *functio laesa* (Chen *et al.*, 2018).

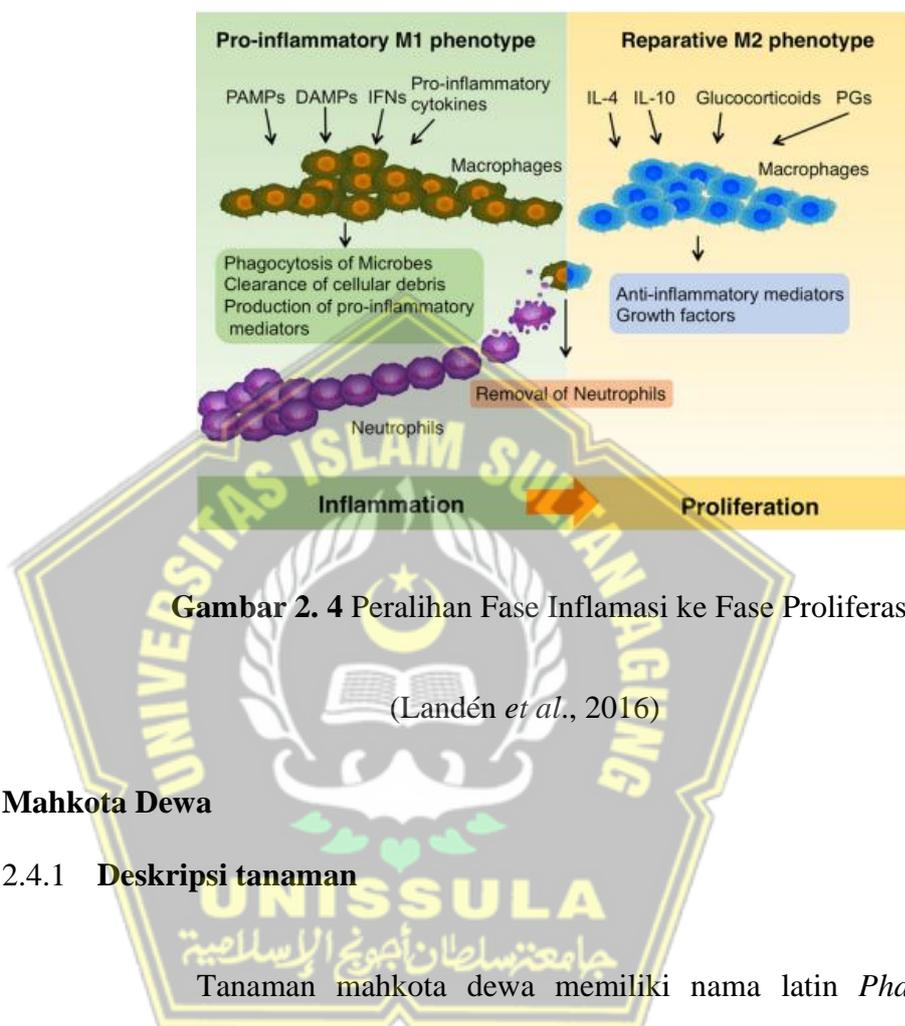
2.3.2 Mekanisme peralihan fase inflamasi ke fase proliferasi

Beberapa jam setelah terjadinya paparan, area peradangan tersebut akan melepaskan leukosit, neutrofil dan diikuti oleh monosit. Neutrofil kemudian melakukan ekstravasasi dari sistem vaskuler ke jaringan, dengan memfagositosis antigen dan melepaskan mediator inflamasi. Dalam periode 8 hingga 12 jam berikutnya, monosit akan membesar dan matang menjadi makrofag. Makrofag yang teraktivasi juga menghasilkan sitokin proinflamasi termasuk tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6). Setelah itu, leukosit dan makrofag akan keluar dari sirkulasi dan masuk ke dalam jaringan melalui *kemotaksis, diapedesis, dan marginasi*. Setelahnya, makrofag dan neutrofil akan mengeluarkan bahan kimia yang tersisa dari area yang meradang, hal ini akan memungkinkan tubuh untuk pulih dengan membuang area tersebut dan menghancurkan sumbernya. (Sherwood L, 2019).

Kemudian makrofag akan melakukan fagositosis dengan mencegah kerusakan lebih lanjut dan mengalami perubahan menjadi dua jenis, yaitu M1 dan M2. Pada fase awal perbaikan luka ketika terpapar sitokin proinflamasi, interferon (IFN), PAMP

atau DAMP, infiltrasi monosit, dan makrofag residen diaktifkan memperoleh fenotip makrofag proinflamasi (M1) dengan membantu memperluas peradangan serta menghilangkan berbagai faktor yang dianggap patogen oleh tubuh dengan melakukan fagositosis mikroba, proses ini menyingkirkan sel-sel mati dan menghasilkan mediator inflamasi termasuk IL-1, IL-6, IL-12, TNF α , iNOS, dan kemokin untuk menarik sel darah putih baru. Kemudian selama proses penyembuhan, IL4, IL-10, glukokortikoid, prostaglandin (PG) menginduksi makrofag untuk transit ke fenotip M2 reparatif, yang akan mengeluarkan mediator antiinflamasi dan faktor pertumbuhan, misalnya antagonis IL-1R, reseptor umpan IL-1 tipe II dan IL-10, serta faktor pertumbuhan (misalnya TGF β , VEGF dan IGF1) yang akan mendorong proliferasi fibroblast (Landén *et al.*, 2016). Makrofag antiinflamasi (M2) ini membantu dalam proses penyembuhan, angiogenesis, remodeling jaringan, serta merangsang respon imun yang kuat. Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa jika M1 terus berkumpul dan bertahan lama, maka dapat merusak jaringan dan memperlambat proses penyembuhan. Oleh karena itu, M1 yang menyebabkan peradangan pada tahap awal cedera dan akan digantikan oleh M2 yang memicu fibrosis dan mulai menghasilkan sitokin antiinflamasi, terutama IL-10 untuk mengurangi peradangan (Singampalli *et al.*, 2020). Transisi M1 ke M2 ini

sangat penting untuk resolusi peradangan dan memberikan keseimbangan pada perbaikan jaringan.



Gambar 2. 4 Peralihan Fase Inflamasi ke Fase Proliferasi

(Landén *et al.*, 2016)

2.4 Mahkota Dewa

2.4.1 Deskripsi tanaman

Tanaman mahkota dewa memiliki nama latin *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl, karena ukuran buahnya yang besar (*macro*), sehingga disebut dengan *macrocarpa*. Tanaman ini berasal dari Pulau Papua Nugini (Irian Jaya), Indonesia. Namun, saat ini tanaman mahkota dewa sudah terkenal di Asia Tenggara dan sejak lama digunakan dalam pengobatan tradisional (Kathiman *et al.*, 2022). Sebagian orang menggunakan mahkota dewa untuk berbagai masalah kesehatan seperti diabetes, penyakit hati, tekanan

darah tinggi, sakit jantung, kanker, asam urat, rematik, sakit ginjal, dan masalah kulit seperti eksim dan jerawat. Tanaman ini bisa digunakan sebagai obat dengan dimakan atau diminum, bisa juga digunakan dengan cara dioleskan atau dilulurkan. Bagian tanaman yang digunakan dalam pengobatan adalah batang, daun, dan buah (Ahmad *et al.*, 2023).

2.4.2 Taksonomi

Taksonomi tanaman mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Subdivisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Subkelas : *Rosidae*

Ordo : *Myrtales*

Famili : *Thymelaeaceae*

Genus : *Phaleria*

Species : *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl

Sinonim : *Phaleria papuana*

Nama lokal : Simalakama (Melayu), mahkutadewa, makuto mewo, makuto ratu, makuto rojo (Jawa) (*Meiyanti et al.*, 2022)

2.4.3 Morfologi



Gambar 2. 5 Bagian Tanaman *Phaleria macrocarpa*

(a) pohon, (b) daun, (c) buah mentah (d) buah matang

(e) bunga (*Ahmad et al.*, 2023)

Mahkota dewa dapat tumbuh subur di tanah yang gembur dan subur sepanjang tahun di daerah tropis, dengan ketinggian antara 1-2,5 m, dan mencapai puncak produktivitasnya pada usia 10-20 tahun. Tanaman ini memiliki ciri khas berupa akar tunggang kuning. Batang bulat, berkayu berwarna hijau kecoklatan, percabangan simpodial, permukaan kulit batang kasar, bergetah. Pasangan daun yang berhadapan berwarna hijau, dengan permukaan halus, tulang daun menyirip, dengan panjang dan lebar masing-masing sekitar tujuh hingga sepuluh sentimeter dan dua hingga lima sentimeter. Tangkainya berbentuk bulat dengan panjang tiga sampai lima milimeter, dan bentuk daunnya lanset atau lonjong dengan pangkal runcing dan ujung lancip. Tepi daunnya rata. Bunga mahkota dewa yang berkelamin ganda tersusun dalam kelompok yang terdiri dari dua atau empat kuntum dan berjarak di sepanjang batang. Benang sari terhubung ke mahkota, dan bunga putih muncul dari tabung mahkota. Bunga berbentuk terompet berwarna putih, dengan panjang sekitar dua setengah cm. Panjangnya sekitar 4-6 cm dan diameternya sekitar 3-5 cm, serta berbentuk bulat dan soliter. Warnanya berubah dari hijau saat masih muda menjadi merah saat sudah tua, dan permukaannya halus. Bijinya berbentuk bulat, sangat keras, dan berwarna coklat. (Supartoko *et al.*, 2023)

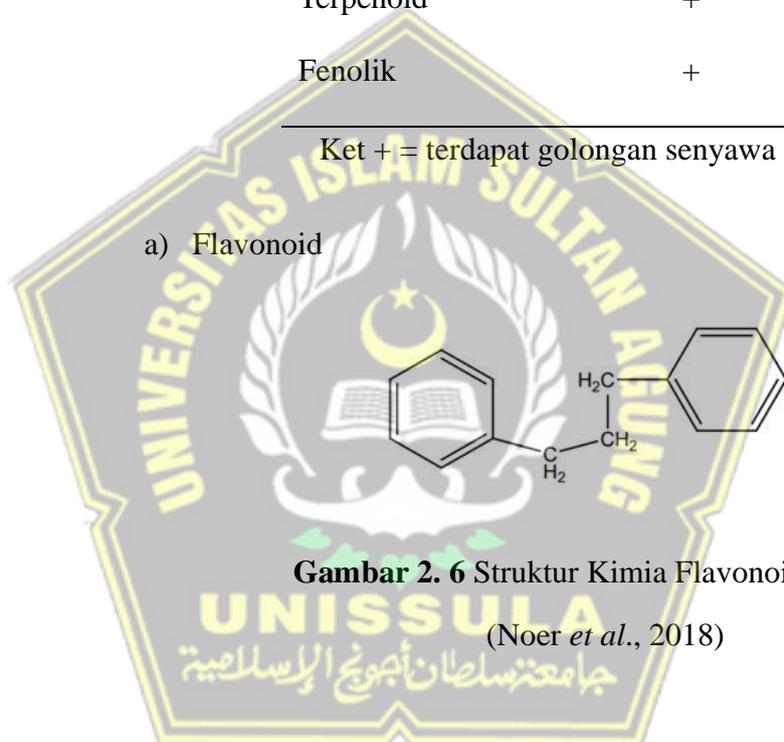
2.4.4 Kandungan Kimia Mahkota Dewa dan Efek Farmakologis

Tabel 2. 1 Hasil Uji Kualitatif Fitokimia Ekstrak Etanol Buah Mahkota dewa

Metabolit Sekunder	Hasil uji
Flavonoid	+
Alkaloid	+
Terpenoid	+
Fenolik	+

Ket += terdapat golongan senyawa

a) Flavonoid



Gambar 2. 6 Struktur Kimia Flavonoid

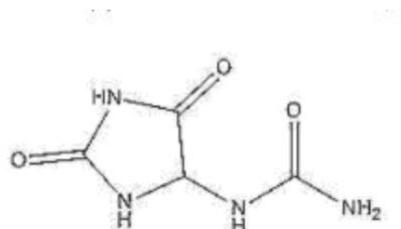
(Noer *et al.*, 2018)

Mahkota dewa mengandung senyawa fenolik berupa flavonoid. Dua cincin benzena terhubung dengan dua karbon dalam struktur kimia flavonoid ini, yaitu C6-C3-C6. Mahkota dewa mengandung flavonoid, beberapa di antaranya merupakan molekul polar yang larut dalam air, etanol, atau metanol (Satria *et al.*, 2022) yang memiliki

kemampuan untuk menurunkan kadar *transpidermal water loss* (TEWL), Flavonoid dapat menghambat aktivasi jalur pensinyalan intraseluler NF- κ B, yang menyebabkan penurunan sekresi kemokin dan sitokin yang mendorong peradangan. Salah satu alasan mengapa molekul ini dapat menjebak radikal bebas adalah karena mengandung gugus hidroksil, yang merupakan reduktor dan juga dapat menyediakan hidrogen bagi radikal bebas (Liu *et al.*, 2021). Maka dari itu tingginya kadar flavonoid dalam tanaman mahkota dewa menunjukkan potensi antioksidan yang lebih tinggi (Ain Thomas *et al.*, 2022). Mirip dengan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), flavonoid mengurangi peradangan. Hidroksilasi prolin dirangsang dan sintesis prostaglandin dihambat oleh flavonoid karena menghambat siklooksigenase dan lipooksigenase. Selain itu, flavonoid dapat mencegah jalur pensinyalan intraseluler NF- κ B diaktifkan, yang mengarah pada penurunan produksi kemokin dan sitokin yang mendorong peradangan. Selain itu, flavonoid juga dapat meningkatkan jumlah makrofag M2 yang menghasilkan sitokin antiinflamasi, diantaranya IL-4, IL-10, IL-13, VEGF, dan GH. Sehingga dengan banyaknya makrofag M2 produksi antiinflamasi, salah satunya IL-10 akan semakin banyak (Mujayanto *et al.*,

2020). Dengan tingginya sitokin antiinflamasi akan menyebabkan penyembuhan luka menjadi lebih cepat.

b) Alkaloid



Gambar 2. 7 Struktur Kimia Alkaloid

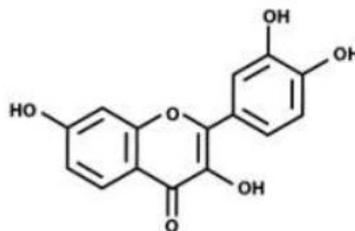
(Maisarah *et al.*, 2023)

Metabolit sekunder termasuk senyawa seperti alkaloid. Senyawa ini dapat ditemukan dalam jaringan tanaman dan mengandung atom nitrogen. Alkaloid memiliki peran dalam metabolisme dan mempengaruhi perkembangan tanaman dalam sistem kehidupan tanaman.

Cara utama alkaloid menetralkan radikal bebas adalah dengan mendonorkan atom hidrogen kepada radikal bebas,

seperti yang dinyatakan oleh Widastini dkk. (2021). Hal ini memberikan bukti lebih lanjut bahwa alkaloid memainkan peran kunci sebagai antioksidan (Widiastini *et al.*, 2021).

c) Terpenoid



Gambar 2. 8 Struktur Kimia Terpenoid

(Azalia. D *et al.*, 2023)

Terpenoid berasal dari asam mevalonate dan terdiri dari unit structural isoprene atau senyawa terpene, serta telah terbukti memiliki efek pencegahan dan pengobatan penyakit yang signifikan, serta memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antitumor, antiinflamasi, antibakteri, antivirus dan efek lainnya. Selain itu juga memiliki efek imunomodulator, antioksidan, antipenuaan dan neuroprotektif (Yang *et al.*, 2020). Terpenoid, khususnya karotenoid akan berfungsi sebagai antioksidan saat berinteraksi dengan radikal bebas, sehingga dapat meningkatkan respon imun dan melindungi sel-sel kulit dari radiasi UV (Jahangeer *et al.*, 2021).

d) Fenolik

Cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksi (-OH) adalah bahan penyusun senyawa fenolik. zat-zat yang merupakan bagian dari gugus fenol dapat

berfungsi sebagai antioksidan; semakin banyak jumlah zat-zat ini, semakin kuat efek antioksidannya (Kurang dan Malaipada, 2021).

2.5 Sinar UV-B

2.5.1 Definisi

Sumber energi utama di lingkungan sekitar yang mampu menghasilkan radiasi UV (ultraviolet) adalah matahari. Di antara gelombang elektromagnetik, sinar UV berada pada rentang panjang gelombang antara 100 dan 400 nm. Lapisan ozon di atmosfer berfungsi sebagai pelindung alami yang menyerap sebagian besar sinar UV dari matahari, sehingga melindungi tubuh dari efek berbahaya akibat radiasi Sinar UV. Ketika lapisan ozon mengalami kerusakan, maka akan lebih banyak sinar UV yang dapat mencapai permukaan bumi, sehingga dapat memengaruhi kesehatan manusia yang dikaitkan dengan beberapa kondisi peradangan kulit. Ada tiga jenis utama sinar ultraviolet, yang dilambangkan sebagai UV-A, UV-B, dan UV-C, tergantung pada panjang gelombangnya. radiasi ultraviolet A yang memiliki panjang gelombang antara 320 dan 400 nanometer, mencapai permukaan bumi. Lebih kuat daripada sinar UV-A, UV-B mampu mencapai bumi dengan panjang gelombangnya bervariasi dari 290 hingga 320 nanometer. Namun, UV-C memiliki panjang gelombang terpendek dan energi tertinggi antara 10 dan 290 nanometer (Azyyati Adzhani *et al.*, 2022).

2.5.2 Dampak Sinar UV-B pada kulit

Penipisan lapisan ozon stratosfer (O_3) menyebabkan radiasi UV-B matahari (280–320 nm) lebih banyak menembus atmosfer, sehingga mencapai permukaan bumi lebih cepat dan dapat memengaruhi kesehatan manusia yang dikaitkan dengan beberapa kondisi peradangan kulit (Ferrara *et al.*, 2021). Sinar UV-B bersamaan dengan reaksi radikal bebas dapat merusak molekul pada lapisan epidermis dan sedikit pada lapisan dermis, terutama DNA dan membran sel. Namun, tidak akan ada efek negatif jika tubuh menjaga antioksidan dan radikal bebas dalam keadaan seimbang. Sebaliknya, ketika terjadi ketidakseimbangan di mana jumlah radikal bebas melebihi antioksidan, maka akan terjadi *oxidative stress*. Stres oksidatif jangka panjang mungkin akan menetap dan bahkan dapat menyebabkan peradangan (Cahaya Pertiwi *et al.*, 2021) yang ditandai oleh penekanan produksi IL-10 sebagai indikator aktivasi sitokin antiinflamasi. Radiasi UV-B tidak hanya secara langsung merusak makromolekul biologis, seperti asam deoksiribonukleat (DNA), lipid, dan protein, namun hal ini dapat menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GSH-Px), sehingga meningkatkan relatif produksi spesies oksigen (ROS) di kulit. Dengan mengaktifkan jalur pensinyalan mitogen-activated protein kinase (MAPK), produksi ROS yang diinduksi UV-B di satu sisi

mendorong aktivasi faktor transkripsi NF- κ B, yang selanjutnya merangsang sintesis sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α . Di sisi lain, radiasi UV-B atau produksi ROS yang diinduksi UV-B merangsang ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2), yang meningkatkan produksi mediator inflamasi seperti inducible nitric oxide synthase (iNOS). Mediator inflamasi dan sitokin ini selanjutnya akan mempercepat akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) yang merusak jaringan dan sel kulit, dan menginduksi degradasi kolagen melalui peningkatan ekspresi berbagai matriks metalloproteinase (MMP), seperti MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, mempercepat proses penuaan kulit. Secara khusus, ekspresi berlebih MMP-1 dilaporkan memulai degradasi transformasi faktor pertumbuhan beta (TGF- β), kolagen tipe I, dan elastin di kulit (Peng *et al.*, 2020).

Efek samping potensial lainnya dari paparan sinar matahari adalah eritema, suatu kondisi yang menyebabkan kemerahan (eritema) pada kulit dan biasanya disertai dengan iritasi atau gatal. Waktu timbulnya biasanya dua hingga tiga jam setelah paparan, dengan gejala terburuk terjadi sepuluh hingga dua belas jam kemudian. Perkembangan eritema ditandai dengan tiga fase yang berbeda. Kemerahan pada kulit, perkembangan keriput, dan akhirnya hilangnya sel epidermis adalah karakteristik dari proses ini. Selain itu, sinar UV-B juga dapat menyebabkan *sunburn* yang

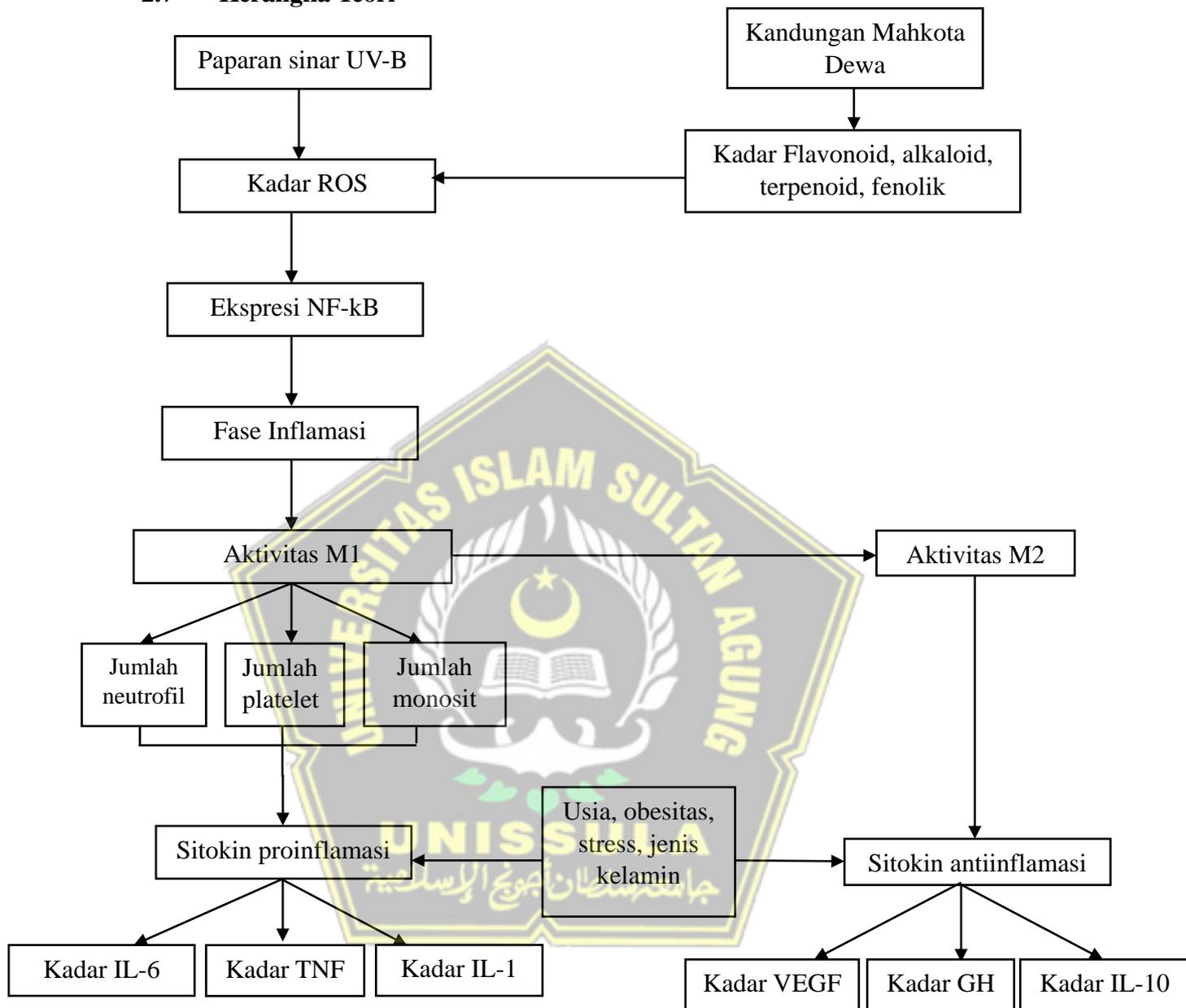
merupakan peradangan pada kulit yang disebabkan oleh paparan sinar UV yang berlebihan, dari paparan tersebut dapat menimbulkan gejala berupa kemerahan dan rasa gatal pada kulit. Adanya Sunburn dipengaruhi oleh sinar UV B dan terjadi dalam waktu 6 hingga 24 jam setelah paparan sinar matahari dan gejalanya dapat hilang dalam waktu 3 hingga 5 hari (Marbun *et al.*, 2023). Bahkan, paparan sinar UV-B yang berlebih dapat pula memicu terjadinya pertumbuhan sel kanker. Pada dasarnya, paparan sinar UV dapat menimbulkan terjadinya kerusakan fotokimia pada DNA dari sel-sel yang berada di dalam tubuh. Hal ini akan memicu terbentuknya kanker, terutama kanker kulit pada manusia (Azyyati Adzhani *et al.*, 2022).

2.6 Hubungan Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa Terhadap Kadar IL-10

Paparan sinar UV-B yang berkepanjangan pada rentang waktu lama dapat memicu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Ni Made Rita Wiantini dan Ni Putu Linda Laksmiani, 2023). Radikal bebas seperti radikal oksigen, peroksil, hidroksil, dan oksigen tunggal (O₂) dapat diproduksi dengan kecepatan yang meningkat sebagai akibatnya. Stres oksidatif adalah jenis stres ini. Radikal hidrogen peroksida adalah radikal bebas utama yang akan mengaktifkan gen NF- κ B, sebuah faktor transkripsi yang rentan terhadap stres oksidatif (A. R. Utami *et al.*, 2023), sehingga dapat menyebabkan inflamasi pada kulit dan kerusakan pada DNA.

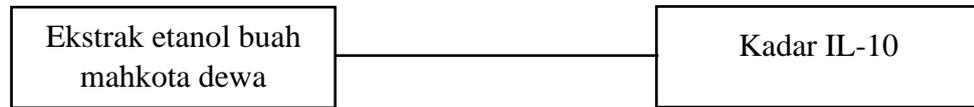
Selain itu, makrofag proinflamasi yang sudah ada di wilayah tersebut (M1) dengan cepat memproduksi dan mengeluarkan kemokin, IL-1, IL-6, TNF, dan sitokin proinflamasi lainnya (Landén *et al.*, 2016). Untuk mengurangi peradangan tersebut, diperlukan transisi M1 ke M2, di mana M1 yang menyebabkan peradangan pada tahap awal cedera dan akan digantikan oleh M2 yang memicu fibrosis dan mulai menghasilkan sitokin antiinflamasi, salah satunya yaitu IL-10 yang digunakan untuk mengurangi peradangan dengan menghambat sekresi sitokin proinflamasi (Singampalli *et al.*, 2020). Antioksidan alami termasuk ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) membantu menghambat efek radikal bebas (Ain Thomas *et al.*, 2022) dengan mengandung flavonoid, alkaloid, terpenoid dan fenolik yang bertindak sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Tanaman ini berpotensi menghambat efek radikal bebas dari sinar ultraviolet, sehingga dapat digunakan sebagai alternatif antiinflamasi, antivirus, antibakteri, antikanker dan antioksidan (R. Utami *et al.*, 2022) dengan meningkatkan produksi antiinflamasi IL-10 serta mengurangi produksi IL-6 atau sitokin proinflamasi.

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. 9 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 10 Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) berpengaruh terhadap kadar IL-10 pada tikus putih jantan galur wistar yang dipapar sinar UV-B.

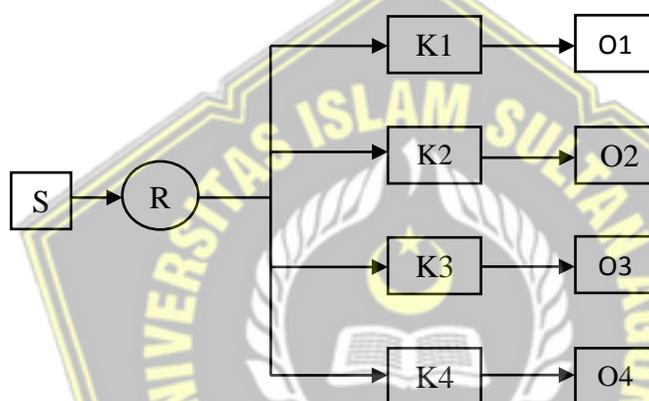


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental yang dilakukan menggunakan tikus sebagai hewan uji coba, dengan rancangan penelitian menggunakan *post-test only control group desain*.



Gambar 3. 1 Rancangan Penelitian

Keterangan gambar:

S = Sampel berupa tikus putih galur wistar 24 ekor

R = Randomisasi

K1 = Kelompok normal tanpa perlakuan dan diberi pakan standar terdiri atas 6 ekor tikus putih galur wistar

K2 = Kelompok kontrol negatif yang diberikan paparan sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm^2 setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.

- K3 = Kelompok perlakuan I yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 1,022 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- K4 = Kelompok perlakuan II yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 2,044 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- O1 = Observasi kadar IL-10 kelompok normal tanpa perlakuan
- O2 = Observasi kadar IL-10 kelompok kontrol negatif yang diberikan paparan sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- O3 = Observasi kadar IL-10 kelompok perlakuan yang diberikan yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 1,022 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- O4 = Observasi kadar IL-10 kelompok perlakuan yang diberikan yang diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 2,044 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan

dosis 160 MJ/cm^2 setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian dosis ekstrak etanol buah mahkota dewa.

3.2.1.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar IL-10.

3.2.1.3 Variabel prakondisi

Variabel prakondisi dalam penelitian ini adalah paparan sinar UV-B.

3.2.2 Definisi operasional

3.2.2.1 Dosis pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa

Proses ekstraksi buah mahkota dewa dilakukan menggunakan pelarut etanol 70% dengan metode maserasi. Kemudian, ekstrak kental buah mahkota dewa diberikan sebanyak 2 cc secara oral dengan dosis 1,022 mg/hari dan 2,044 mg/hari

yang dilanjutkan pemaparan sinar UV-B dan dilakukan satu kali setiap pagi selama 7 hari.

Skala data: Nominal

3.2.2.2 Kadar IL-10

Kadar IL-10 adalah jumlah Interleukin 10 dalam serum darah tikus yang diambil dari vena orbita tikus putih jantan galur wistar dan dinyatakan dalam satuan ng/L. Proses pengambilan darah tikus dilakukan pada hari ke-7 dan menggunakan metode ELISA dengan Human IL-10 Immunoassay Quantikine ELISA kit no. catalog OD450. Proses ini dilakukan di laboratorium PAU Universitas Gadjah Mada.

Skala data: Rasio

3.2.2.3 Paparan sinar UV-B

Dalam penelitian ini, sinar UV yang digunakan adalah jenis UV-B dengan panjang gelombang 290-320 nm. Tikus dipapar satu kali sehari setiap pagi selama 20 menit dengan dosis 160 MJ/cm^2 . Adapun jarak penyinaran 10 cm dan pemberian perlakuan selama 7 hari.

Skala data: Rasio

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada.

3.3.2 Sampel

3.3.2.1 Besar sampel

Untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federrer, yaitu :

$$(n - 1)(t - 1) > 15$$

$$(n - 1)(4 - 1) > 15$$

$$3(n - 1) > 15$$

$$3n - 3 > 15$$

$$3n > 18$$

$$n > 6$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok

n = jumlah subjek per kelompok

Dari rumus diatas didapatkan besar sampel untuk tiap perlakuan minimal 6 ekor tikus. Pada penelitian terdapat 4 kelompok penelitian, maka jumlah sampel seluruhnya sebanyak 24 ekor tikus. Setiap kelompok perlakuan diberikan 2 tikus cadangan jika terdapat sampel yang *droupout*.

3.3.2.2 Kriteria inklusi

Sampel yang digunakan pada penelitian ini memiliki kriteria inklusi meliputi :

- a) Tikus galur wistar dengan jenis kelamin jantan
- b) Usia tikus 2,5 – 3 bulan
- c) Bobot tikus 170 gram- 200 gram
- d) Tikus dalam keadaan sehat dan tidak ada kelainan anatomis

3.3.2.3 Kriteria drop-out

Kriteria drop-out dalam penelitian ini adalah tikus sakit dan mati.

3.3.2.4 Teknik pengambilan sampel

Sampel sebanyak 24 ekor tikus putih jantangalur wistar yang memenuhi kriteria inklusi, selanjutnya dibagi menjadi 4 kelompok melalui teknik *simple random sampling*, yang meliputi kelompok kontrol normal,

kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen penelitian

Peralatan yang dibutuhkan adalah kandang tikus beserta tempat pakan dan minumannya, timbangan tikus, sarung tangan lateks, masker, pelindung mata, jas laboratorium, *microplate reader* dengan panjang gelombang 450 nm, inkubator 37°C, *High-precision transfer pipette*, *Eppendorf tubes and disposable pipette tips*, *absorbent paper*, *loading slot for wash buffer*, *centrifuge*, *Rat IL-10 Elisa Kit*, *cabinet drayer*, spuit steril, sonde pipet hematokrit, dan mesin *rotary evaporator*.

3.4.2 Bahan penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu buah mahkota dewa, serum tikus putih jantan galur wistar, etanol 70%, *deionized or distilled water*, pakan standar, aquades.

3.5 Cara penelitian

3.5.1 Cara pembuatan dan pemberian dosis ekstrak etanol buah mahkota dewa

Buah mahkota dewa dicuci dengan air lalu dikeringkan dengan menggunakan *cabinet drayer* 40 °C, setelah itu dihancurkan dengan blender sampai menjadi serbuk kemudian diayak dengan

menggunakan ayakan. Lalu, sampel buah mahkota dewa diekstraksi dengan metode maserasi. Sampel buah mahkota dewa direndam di dalam etanol 70% sebagai pelarut dengan perbandingan 1:5. Setelah itu, ekstrak etanol buah mahkota dewa di inkubasi selama 48 jam dengan pengadukan pada suhu kamar. Kemudian, rendaman hasil remaserasi disaring dengan menggunakan kertas saring untuk memperoleh filter pertama dan simplisia. Simplisia kemudian diekstrak kembali menggunakan etanol 70% dan didiamkan selama 3 hari untuk memperoleh filtrat kedua, lalu kedua filtrat tersebut digabungkan. Kemudian, filtrat dievaporasi dengan mesin *rotary evaporator* untuk memisahkan etanol 70% dari ekstrak buah mahkota dewa. Pada penelitian ini dosis ekstrak buah mahkota dewa diberikan dengan dosis 1,022 mg/hari dan dosis 2,044 mg/hari pada 2 kelompok yang berbeda.

3.5.2 Pemaparan sinar UV-B

Paparan sinar UV-B diberikan dengan dosis 160 MJ/cm^2 , disesuaikan dengan perhitungan menurut berat badan dari tikus. Paparan sinar UV-B diberikan pada jarak penyinaran 10 cm setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari.

3.5.3 Prosedur penelitian

Penelitian dilakukan selama 14 hari di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan prosedur :

1. Tikus putih jantan galur wistar dipilih yang berusia 2,5 hingga 3 bulan dan memiliki bobot 250 hingga 320 gram, tikus dalam keadaan sehat dan tanpa kelainan anatomis, diambil 24 ekor tikus dari seluruh populasi tikus di Universitas Gadjah Mada.
2. Tikus putih jantan galur wistar tersebut diadaptasikan dengan lingkungannya selama 7 hari di Universitas Gadjah Mada.
3. Tikus dikelompokkan dengan metode *simple random sampling*, di mana hewan coba yang telah diadaptasi selama 7 hari, diacak dan dibagi dalam 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus untuk dijadikan sebagai sampel penelitian.

3.5.4 Pemberian perlakuan

- a. Kelompok normal (K1): Tikus putih jantan galur wistar tidak diberikan paparan sinar UV-B dan tidak diberikan ekstrak buah mahkota dewa.
- b. Kelompok kontrol negative (K2): Tikus putih jantan galur wistar diberikan paparan sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm^2 setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.
- c. Kelompok perlakuan I (K3): Tikus putih jantan galur wistar diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari

dengan dosis 1,022 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.

- d. Kelompok perlakuan II (K4): Tikus putih jantan galur wistar diberikan ekstrak buah mahkota dewa satu kali dalam sehari dengan dosis 2,044 mg/hari peroral dan dipapar sinar UV-B dengan dosis 160 MJ/cm² setiap pagi selama 20 menit dalam waktu 7 hari dengan jarak penyinaran 10 cm.

3.5.5 Cara pengambilan darah

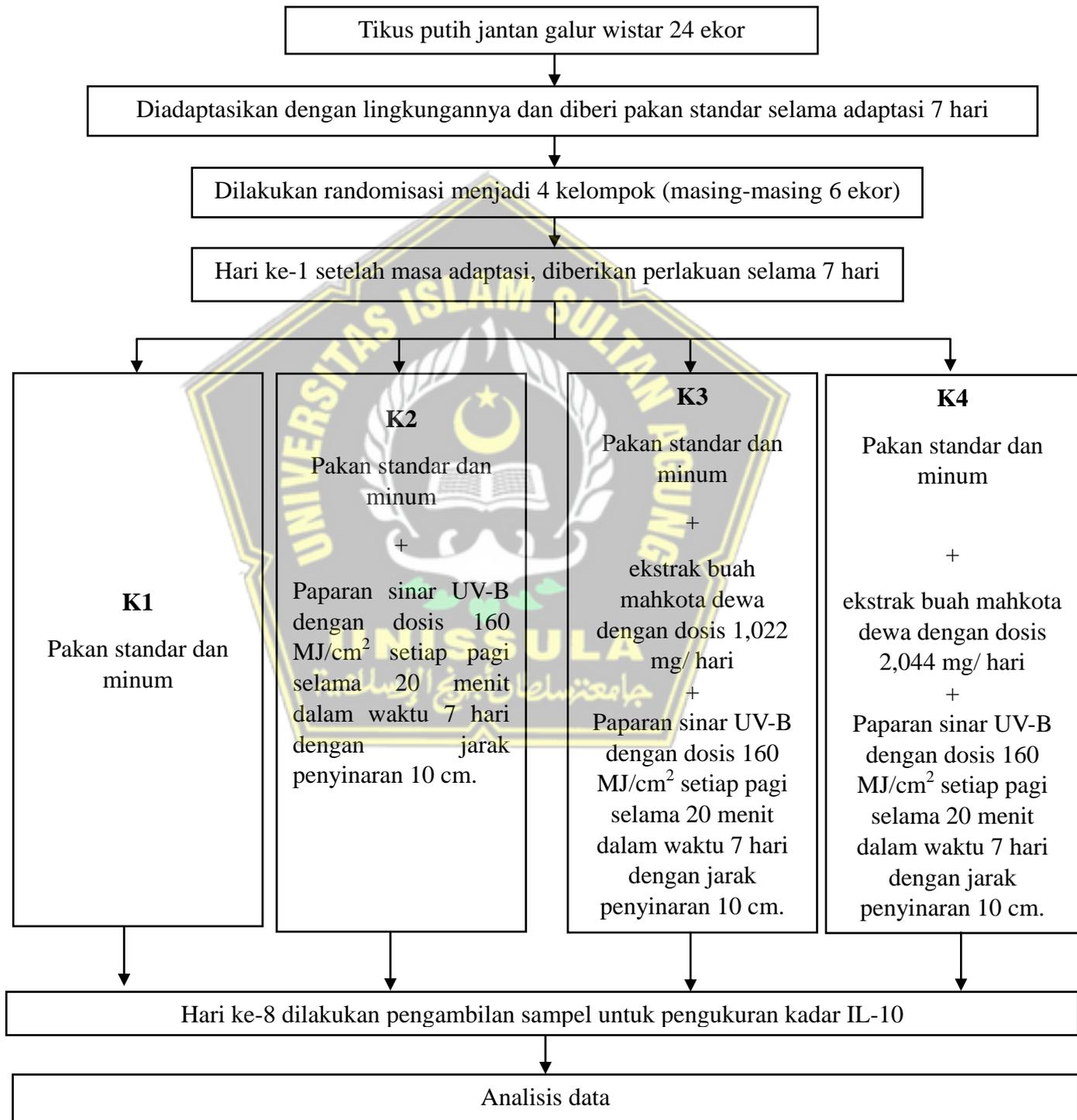
Darah tikus diambil dengan cara menusukkan pipet hematokrit melalui vena orbita menggunakan spuit steril, kemudian darah ditampung di tabung eppendorf, lalu diamkan seluruh sampel darah selama 2 jam pada suhu ruang atau semalaman pada suhu 2-8 °C. Selanjutnya sample disentrifuse untuk memisahkan darah dan serum dengan kecepatan 3000 rpm selama 10-15 menit, kemudian segera alikuot supernatant (serum), lalu simpan sampel pada suhu -20 atau -80 °C sampai digunakan untuk pemeriksaan kadar IL-10.

3.5.6 Cara pemeriksaan kadar IL-10

Sampel yang didapat dilakukan tes ELISA untuk menentukan tingkat kadar IL-10 dengan menggunakan Human IL-10 Immunoassay Quantikine ELISA kit no. catalog OD450, dan

kuantifikasi menggunakan ELISA Reader (iMark Microplate Absorbance).

3.5.7 Alur penelitian



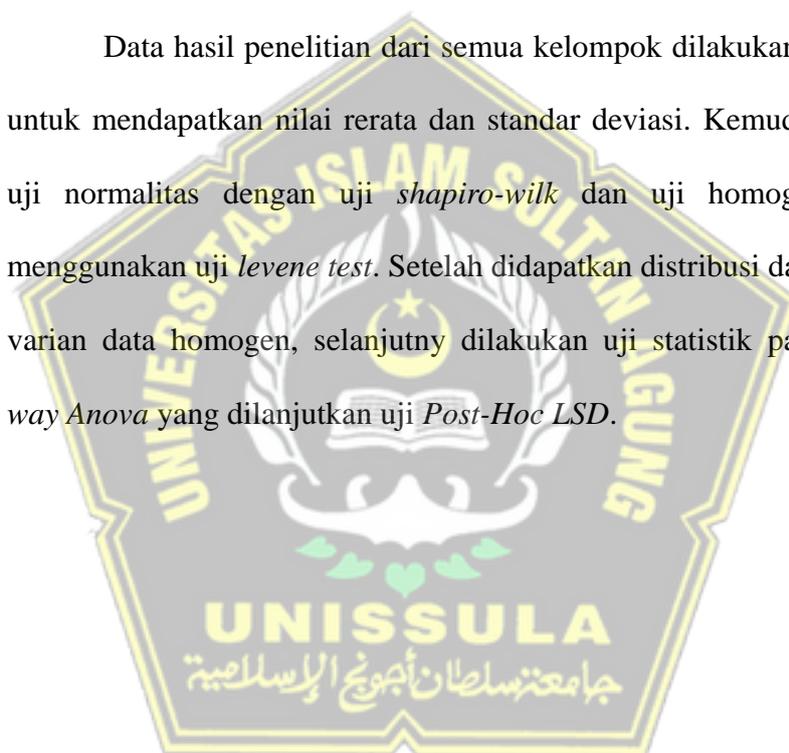
Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.6 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan selama 14 hari pada Juli-Agustus 2024 dengan 7 hari masa adaptasi dan 7 hari setelahnya dilakukan perlakuan pada hewan coba serta pengukuran kadar IL-10 yang dilakukan di Laboratorium PAU Universitas Gadjah Mada.

3.7 Analisa hasil

Data hasil penelitian dari semua kelompok dilakukan uji deskriptif untuk mendapatkan nilai rerata dan standar deviasi. Kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji *shapiro-wilk* dan uji homogenitas varian menggunakan uji *levene test*. Setelah didapatkan distribusi data normal dan varian data homogen, selanjutny dilakukan uji statistik parametrik *One way Anova* yang dilanjutkan uji *Post-Hoc LSD*.



BAB IV

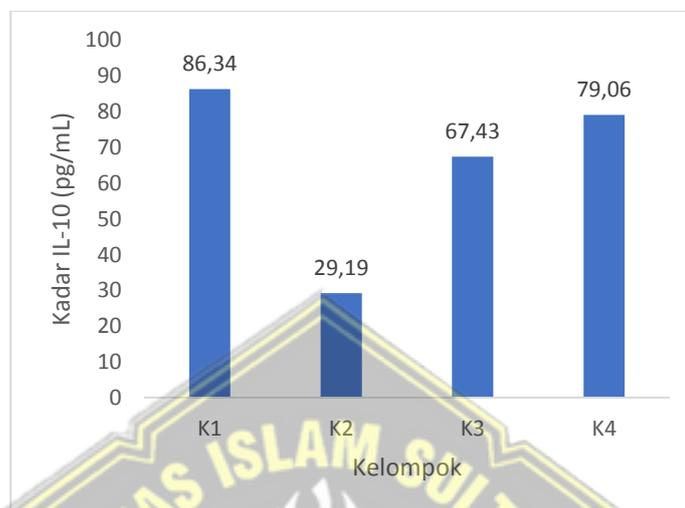
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terhadap kadar IL-10 pada tikus putih galur wistar yang dipapar sinar UV-B dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama 14 hari. Besar sampel terdiri dari 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok normal (K1), kelompok yang diberikan paparan sinar UV-B sebagai kontrol negatif (K2), kelompok yang dipapar sinar UV-B dan diberi ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 1,022 mg/hari sebagai kelompok perlakuan satu (K3), kelompok yang dipapar sinar UV-B dan diberi ekstrak etanol buah mahkota dewa dengan dosis 2,044 mg/hari sebagai kelompok perlakuan dua (K4). Pada saat penelitian berlangsung tidak ada tikus yang *drop out* selama penelitian berjalan.

Setelah pemberian perlakuan selama 7 hari, pada hari ke-8 dilakukan pengambilan sampel darah untuk diukur kadar IL-10 dengan metode ELISA. Dari data rerata kadar IL-10 dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene test*. Dari hasil uji normalitas dan uji homogenitas, selanjutnya dilakukan uji *One-Way ANOVA* dan uji *Post-Hoc LSD*. Data rerata kadar IL-10, hasil uji normalitas, uji homogenitas, dan uji *One*

Way ANOVA disajikan pada tabel 4.1. Untuk perbandingan tinggi rendahnya kadar IL-10 antar kelompok disajikan pada gambar 4.1.



Gambar 4. 1 Diagram Rerata Kadar IL-10 antar kelompok setelah perlakuan (pg/mL)

Gambar 4.1 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-10 tertinggi pada kelompok normal (K1) dan terendah pada kelompok kontrol negatif (K1). Urutan rerata kadar IL-10 dari yang paling tinggi ke rendah yaitu K1, K4, K3 dan K2.

Tabel 4. 1 Rerata Kadar IL-10, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, dan Uji One Way ANOVA

Kelompok Perlakuan	Rerata \pm SD (mg/Dl)	Nilai <i>p</i>		
		<i>Shapiro wilk</i>	<i>Levene</i>	<i>One Way Anova</i>
Normal (K1)	86.34 \pm 1.06	0.836*	0.826	<0.001**
Kontrol negatif (K2)	29.19 \pm 1.22	1.000*		
Perlakuan 1 (K3)	67.43 \pm 1.73	0.597*		
Perlakuan 2 (K4)	79.06 \pm 1.29	0.991*		

Keterangan:

* = data terdistribusi normal ($p > 0.05$)

** = signifikan ($p < 0.05$)

Pada tabel 4.1 dari hasil uji normalitas terlihat bahwa data rerata kadar IL-10 pada K1, K2, K3, dan K4 seluruhnya berdistribusi normal ($p > 0.05$). Dari uji homogenitas diperoleh nilai $p = 0.826$ ($p > 0.05$) yang menunjukkan bahwa varian data homogen. Dari hasil uji *One Way ANOVA* didapatkan nilai $p = 0,0001$ ($p < 0.05$), yang menunjukkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang berbeda signifikan. Untuk mengetahui antar kelompok mana saja yang berbeda, selanjutnya dilakukan uji *Post-Hoc LSD* yang hasilnya disajikan pada tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Tabel Hasil Uji Post-Hoc LSD

Kelompok		<i>p value</i> <i>post hoc LSD</i>
K1	K2	0.0001*
	K3	0.0001*
	K4	0.0001*
K2	K3	0.0001*
	K4	0.0001*
K3	K4	0.0001*

Keterangan * = signifikan ($p < 0.05$)

Pada tabel 4.2, hasil uji *Post-Hoc LSD* menunjukkan bahwa antara kelompok normal (K1) dan kelompok kontrol negatif (K2) terdapat perbedaan signifikan dan K1 lebih tinggi dibandingkan dengan K2. Antara kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4) juga berbeda signifikan, di mana K3 dan K4 lebih tinggi dibandingkan dengan K2. Pada kelompok perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4) berbeda signifikan dan K3 lebih rendah jika daripada K4. Jika dibandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok normal terdapat perbedaan signifikan, di

mana kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok normal (K1). Dengan demikian, K3 dan K4 masih belum mencapai kadar IL-10 seperti kelompok normal (K1).

4.2 Pembahasan Hasil

Pada K2 apabila dibandingkan dengan K1 menunjukkan bahwa paparan sinar UV-B mampu menekan atau menghambat produksi IL-10 dan memicu peningkatan kadar sitokin proinflamasi di jaringan kulit, sehingga dapat menyebabkan terjadinya peradangan yang ditunjukkan oleh jumlah neutrofil, monosit, dan platelet lebih besar, sesuai dengan penelitian Micha (2017), bahwa paparan sinar UV-B dapat menghambat produksi IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi.

Paparan sinar UV-B dapat menghasilkan peningkatan jumlah ROS, yang berpotensi menyebabkan kerusakan pada DNA dan molekul protein serta lipid. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan sistem pertahanan antioksidan dapat memicu terjadinya stres oksidatif (Cahaya Pertiwi *et al.*, 2021), sehingga memicu transduksi sinyal dan mengaktifkan faktor transkripsi *Nuclear Factor Kappa β* (*NF- κ β*) (Linggapan, 2018), yang menyebabkan terjadinya peradangan (inflamasi) di lapisan epidermis dan kerusakan pada DNA (Ciazynska *et al.*, 2021).

Paparan sinar UV-B tidak hanya menyebabkan kerusakan langsung pada makromolekul biologis, seperti asam deoksiribonukleat (DNA), lipid, dan protein, tetapi juga dapat mengurangi aktivitas enzim antioksidan, seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutathione peroksidase (GSH-Px), sehingga meningkatkan

produksi ROS di kulit. Selain itu, produksi ROS yang diinduksi UV-B merangsang ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) akan meningkatkan produksi mediator inflamasi seperti inducible nitric oxide synthase (iNOS). Mediator inflamasi tersebut selanjutnya akan mempercepat kerusakan jaringan dan sel kulit, serta menginduksi degradasi kolagen melalui peningkatan ekspresi berbagai matriks metalloproteinase (MMP), seperti MMP-1, MMP-3, dan MMP-9 (Peng *et al.*, 2020).

Pada proses inflamasi, beberapa lama setelah terjadi paparan, area peradangan tersebut akan melepaskan leukosit, neutrofil dan diikuti oleh monosit. Dalam waktu 8 hingga 12 jam berikutnya, monosit akan membesar dan matang menjadi makrofag (Sherwood L, 2019). Kemudian makrofag akan melakukan fagositosis dengan mencegah kerusakan lebih lanjut dan mengalami perubahan menjadi dua jenis, yaitu M1 dan M2. Pada fase awal perbaikan, makrofag proinflamasi (M1) akan memperluas peradangan serta menghilangkan berbagai faktor yang dianggap patogen oleh tubuh dengan melakukan fagositosis mikroba. Hal ini penting untuk menghilangkan sel-sel mati dan membuat mediator proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12), tumour necrosis factor-alpha (TNF α), dan kemokin untuk menarik sel darah putih baru. Kemudian pada proses penyembuhan akan menginduksi makrofag untuk transit ke fenotip M2 reparatif, yang akan mengeluarkan mediator antiinflamasi dan faktor pertumbuhan, misalnya IL-10, serta faktor pertumbuhan (misalnya TGF β , VEGF dan IGF1) akan mendorong proliferasi fibroblast (Landén *et al.*, 2016). Pada penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa jika M1 terus

berkumpul dan bertahan lama, maka dapat merusak jaringan dan memperlambat proses penyembuhan. Oleh karena itu, M1 yang menyebabkan peradangan pada tahap awal, akan digantikan oleh M2 yang memicu fibrosis dan mulai menghasilkan sitokin antiinflamasi, terutama IL-10 untuk mengurangi peradangan (Singampalli *et al.*, 2020). Hasil penelitian ini mendukung teori tersebut, bahwa pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa dapat mengubah fase inflamasi ke arah polarisasi M2, yang dimediasi oleh efek antioksidan dari ekstrak tersebut.

Pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa pada kelompok perlakuan dapat mencegah terjadinya penekanan produksi IL-10 akibat paparan sinar UV-B dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak tersebut memiliki kemampuan sebagai antioksidan. Teori ini ditunjang dengan penelitian Putri *et al* (2020), ekstrak daging dan kulit buah mahkota dewa memiliki aktivitas antioksidan alami yang efektif dalam menetralkan radikal bebas secara efisien. Di samping itu, menurut Mamatha *et al* (2020), terdapat banyak komponen bahan aktif dalam ekstrak etanol dari buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang mempunyai berbagai manfaat, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid dan fenolik sebagai antioksidan alami yang mampu menetralkan radikal bebas dan dapat memiliki efek sebagai antiinflamasi. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Mujayanto *et al* (2020), ekstrak etanol buah mahkota dewa memiliki kandungan flavonoid yang dapat menghambat jalur sinyal intraseluler NF- κ B, sehingga menyebabkan penurunan produksi kemokin dan sitokin yang mendorong terjadinya inflamasi, serta dapat meningkatkan produksi sitokin

antiinflamasi (IL-10). Dengan demikian, ekstrak buah mahkota dewa dapat mengurangi kerusakan sel yang diakibatkan oleh paparan UV-B melalui peningkatan IL-10 yang berperan sebagai sitokin antiinflamasi. Adapun pemberian dosis 2 lebih efektif meningkatkan kadar IL-10 dibandingkan dengan dosis 1. Hal ini dikarenakan dosis 2 lebih tinggi dibandingkan dengan dosis 1, sehingga kandungan senyawa antioksidannya lebih tinggi dan kemampuan untuk menetralkan radikal bebas juga lebih efektif. Teori tersebut ditunjang dengan penelitian yang dilakukan oleh (Kurang dan Malaipada, 2021) meskipun senyawa antioksidan pada buah mahkota dewa dapat mengurangi peradangan akibat paparan UV-B, efektivitasnya sangat bergantung pada dosis dan durasi pemberian. Sementara itu, meskipun tikus yang terpapar sinar UV-B pada kelompok perlakuan 1 (K3) dan kelompok perlakuan 2 (K4) dapat meningkatkan kadar IL-10 pada tikus yang dipapar sinar UV-B, namun kadar tersebut masih lebih rendah dibandingkan dengan kelompok normal (K1). Hal ini dikarenakan kandungan antioksidan pada dosis 1 dan 2 belum mampu menetralkan keseluruhan radikal bebas akibat paparan sinar UV-B, namun hal ini masih perlu dibuktikan dengan melakukan penelitian lebih lanjut.

Pada penelitian ini penggunaan dosis yang paling tinggi diantara 2 dosis yang digunakan menunjukkan peningkatan kadar IL-10, namun belum sepenuhnya mencapai kadar IL-10 seperti kelompok normal, sehingga diperlukan peningkatan dosis yang diharapkan bisa menyerupai kondisi normal.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian ekstrak etanol buah mahkota dewa terbukti berpengaruh meningkatkan kadar Interleukin 10 (IL-10) pada tikus putih jantan galur wistar yang dipapar sinar UV-B
- 5.1.2. Rerata kadar IL-10 pada tikus putih galur wistar pada kelompok normal (K1) adalah 86.34 pg/mL, kelompok kontrol negatif (K2) adalah 29.19 pg/mL, kelompok perlakuan 1 (K3) adalah 67.43 pg/mL, kelompok perlakuan 2 (K4) adalah 79.06 pg/mL.
- 5.1.3. Hasil analisis menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok normal, kelompok kontrol negatif, dan kelompok perlakuan, di mana dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan 2 (K4) lebih efektif dalam mencegah penekanan produksi IL-10 dibandingkan dengan dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan 1 (K3).

5.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan dan kelemahan yang ditemukan dalam penelitian ini, disarankan agar penelitian berikutnya mempertimbangkan hal-hal berikut:

5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan metode yang sama tetapi dengan dilakukan peningkatan dosis pemberian ekstrak buah mahkota dewa.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2016). *Abbas Immunology* (pp. 1–365).
- Abbas, M. W., Hussain, M., Qamar, M., Ali, S., Shafiq, Z., Wilairatana, P., & Mubarak, M. S. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory effects of peganum harmala extracts: An in vitro and in vivo study. *Molecules*, *26*(19), 1–21. <https://doi.org/10.3390/molecules26196084>
- Ahmad, R., Khairul Nizam Mazlan, M., Firdaus Abdul Aziz, A., Mohd Gazzali, A., Amir Rawa, M. S., & Wahab, H. A. (2023). Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl.: An updated review of pharmacological effects, toxicity studies, and separation techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *31*(6), 874–888. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.04.006>
- Ain Thomas, N., Tungadi, R., Putri Papeo, D. R., Makkulawu, A., & Manoppo, Y. S. (2022). Pengaruh Variasi Konsentrasi Ekstrak Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa) Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Krim. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, *2*(2), 143–152. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v2i2.13532>
- Ansary, T. M., Hossain, M. R., Kamiya, K., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2021). Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22083974>
- Azalia, D., Rachmawati, I., Zahira, S., Andriyani, F., Sanini, T. M., Supriyatin, & Aulya, N. R. (2023). Uji kualitatif senyawa aktif flavonoid dan terpenoid pada beberapa jenis tumbuhan Fabaceae dan Apocynaceae di kawasan TNGPP Bodogol. *BIOMA: Jurnal Biologi Makassar*, *8*(1), 32–33. <https://journal.unhas.ac.id/index.php/bioma>
- Azyyati Adzhani, Fitrianti Darusman, & Ratih Aryani. (2022). Kajian Efek Radiasi Ultraviolet terhadap Kulit. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, *2*(2), 106–112. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.3551>
- Borges, M. C., Oliveira, I. O., Freitas, D. F., Horta, B. L., Ong, K. K., Gigante, D. P., & Barros, A. J. D. (2017). Obesity-induced hypoadiponectinaemia: The opposite influences of central and peripheral fat compartments. *International Journal of Epidemiology*, *46*(6), 2044–2055. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx022>
- Cahaya Pertiwi, N. I., Nym. Arijana, I. G. K., & Linawati, N. M. (2021). Krim Ekstrak Kulit Buah Naga Super Merah Mempertahankan Ph Kulit Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Yang Dipapar Sinar Ultraviolet B. *E-Jurnal Medika Udayana*, *10*(2), 48. <https://doi.org/10.24843/mu.2021.v10.i2.p09>
- Carlini, V., Noonan, D. M., Abdalalem, E., Goletti, D., Sansone, C., Calabrone, L., & Albin, A. (2023). The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in

- immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology*, 14(June), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. www.impactjournals.com/oncotarget/
- Ciazynska, M., Olejniczak-Staruch, I., Sobolewska-Sztychny, D., Narbutt, J., Skibińska, M., & Lesiak, A. (2021). Ultraviolet radiation and chronic inflammation-molecules and mechanisms involved in skin carcinogenesis: A narrative review. *Life*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/life11040326>
- Dagdeviren, S., Jung, D. Y., Friedline, R. H., Noh, H. L., Kim, J. H., Patel, P. R., Tsitsilianos, N., Inashima, K., Tran, D. A., Hu, X., Loubato, M. M., Craige, S. M., Kwon, J. Y., Lee, K. W., & Kim, J. K. (2017). IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *FASEB Journal*, 31(2), 701–710. <https://doi.org/10.1096/fj.201600832R>
- Engelhardt, K. R., & Grimbacher, B. (2014). IL-10 in humans: Lessons from the Gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 380, 1–18. https://doi.org/10.1007/978-3-662-43492-5_1
- Febyan, F., Wijaya, S. H., Tannika, A., & Hudyono, J. (2020). Peranan Sitokin pada Keadaan Stres sebagai Pencetus Depresi. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 6(4), 210. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v6i4.285>
- Ferrara, F., Pambianchi, E., Woodby, B., Messano, N., Therrien, J. P., Pecorelli, A., Canella, R., & Valacchi, G. (2021). Evaluating the effect of ozone in UV induced skin damage. *Toxicology Letters*, 338, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.11.023>
- Gabryšová, L., & O'Garra, A. (2018). Regulating the regulator: Bhlhe40 directly keeps IL-10 in check. *Journal of Experimental Medicine*, 215(7), 1767–1769. <https://doi.org/10.1084/jem.20180824>
- Guyton, A. C., Hall, J. E., Hall, M. E., & Oliver, J. (2019). Physiology Medical - Dr Guyton. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 1, 993–997.
- Habanjar, O., Bingula, R., Decombat, C., Diab-Assaf, M., Caldefie-Chezet, F., & Delort, L. (2023). Crosstalk of Inflammatory Cytokines within the Breast Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 1–40. <https://doi.org/10.3390/ijms24044002>
- Hendra, R., & Haryani, Y. (2018). Phaleria macrocarpa (Boerl.) Scheff Fruit: A Potential Source of Natural Antioxidant. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 3(1), 22–25. <https://doi.org/10.15416/pcpr.v3i1.16448>
- Jahangeer, M., Fatima, R., Ashiq, M., Basharat, A., Qamar, S. A., Bilal, M., & Iqbal, H. M. N. (2021). Therapeutic and biomedical potentialities of

- terpenoids-A review. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 15(2), 471–483. <https://doi.org/10.22207/JPAM.15.2.04>
- Kathiman, M. N., Abdul Mudalip, S. K., & Gimibun, J. (2022). Effect of Feed Flowrates on the Physical Properties and Antioxidant of Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) Encapsulated Powder. *IIUM Engineering Journal*, 23(2), 1–9. <https://doi.org/10.31436/iiumej.v23i2.1713>
- Kurang, R. Y., & Malaipada, N. A. (2021). Uji Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*). *Sebatik*, 25(2), 767–772. <https://doi.org/10.46984/sebatik.v25i2.1353>
- Landén, N. X., Li, D., & Stähle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20), 3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Linggapan, 2018. (2018). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.002.NF->
- Liu, W., Feng, Y., Yu, S., Fan, Z., Li, X., Li, J., & Yin, H. (2021). The flavonoid biosynthesis network in plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms222312824>
- Maisarah, M., Chatri, M., & Advinda, L. (2023). Characteristics and Functions of Alkaloid Compounds as Antifungals in Plants Karakteristik dan Fungsi Senyawa Alkaloid sebagai Antifungi pada Tumbuhan. *Serambi Biologi*, 8(2), 231–236.
- Mamatha, S., Reddy, P. P., Voruganti, A., Reddy, V. A., & Boggula, N. (2020). *Phaleria macrocarpa* (scheff.) Boerl: A Phytochemical and Pharmacological Review. 5(3), 51–61.
- Marbun, F. K., Tarigan, S. B., & Sudarti, S. (2023). Tinjauan Analisis Manfaat dan Dampak Sinar Ultraviolet Terhadap Kesehatan Manusia. *Jurnal Penelitian Inovatif*, 3(3), 605–612. <https://doi.org/10.54082/jupin.235>
- Meiyanti, Margo Eveline, Tanu Lie Merijanti, Chundri Juni, Y. (2022). A “missing” family of classical orthogonal polynomials. In *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical* (Vol. 44, Issue 8). <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Micha, R. (2017). Skin Exposure to Ultraviolet B Rapidly Activates Systemic Neuroendocrine and Immunosuppressive Responses. *Physiology & Behavior*, 176(1), 100–106. <https://doi.org/10.1177/0022146515594631.Marriage>
- Mujayanto, R., Shafia, A., & Feranisa, A. (2020). Bay Leaf (*Syzygium Polyanthum*) Extract Effect on Il-10 Expression in Oral Ulcer. *ODONTO: Dental Journal*, 7(1), 53. <https://doi.org/10.30659/odj.7.1.53-59>
- Ni Made Rita Wiantini, & Ni Putu Linda Laksmiani. (2023). Studi Potensi Senyawa Hesperidin dan Naringin Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*)

- sebagai Agen Antiphotaging secara In Silico. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 1, 268–282. <https://doi.org/10.24843/wsnf.2022.v01.i01.p22>
- Noer, S., Pratiwi, R. D., & Gresinta, E. (2018). Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid) sebagai Kuersetin Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia* L.). *Jurnal Eksakta*, 18(1), 19–29. <https://doi.org/10.20885/eksakta.vol18.iss1.art3>
- Noushad Shamoan, Ahmed Sadaf, Ansari Basit, Mustafa Umme-Hani, Saleem Yusra, & Hazrat Hina. (2021). Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review Introduction. *International Journal Of Health Sciences*, 15(5), 46–59.
- Ouyang, W., & O'Garra, A. (2019). IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*, 50(4), 871–891. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.020>
- Peng, Z., Chen, B., Zheng, Q., Zhu, G., Cao, W., Qin, X., & Zhang, C. (2020). Ameliorative effects of peptides from the oyster (*crassostrea hongkongensis*) protein hydrolysates against UVB-induced skin photodamage in mice. *Marine Drugs*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/md18060288>
- Pranoto, A. S., Oley, M. C., & Prasetyo, E. (2017). Pengaruh pemberian plasma kaya trombosit terhadap ekspresi VEGF pada proses penutupan defek kalvaria menggunakan karbonat apatit. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 9(1), 18–24. <https://doi.org/10.35790/jbm.9.1.2017.15379>
- Putri, T., Diah, A. W. M., & Afadil, A. (2020). Antioxidant Activity Tests of Extract of Principle Crafts (*Phaleria macrocarpa*). *Jurnal Akademika Kimia*, 8(3), 125–129. <https://doi.org/10.22487/j24775185.2019.v8.i3.pp125-129>
- Rahayu, L. A. D., Admiyanti, J. C., Khalda, Y. I., Ahda, F. R., Agistany, N. F. F., Setiawati, S., Shofiyanti, N. I., & Warnaini, C. (2021). Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 90–97. <https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.342>
- Saraiva, M., Vieira, P., & O'Garra, A. (2020). Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*, 217(1), 1–19. https://doi.org/10.1084/jem_20190418
- Satria, R., Hakim, A. R., & Darsono, P. V. (2022). Penetapan Kadar Flavonoid Total Dari Fraksi n-Heksana Ekstrak Daun Gelinggang dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Journal of Engineering, Technology, and Applied Science*, 4(1), 33–46. <https://doi.org/10.36079/lamintang.jetas-0401.353>
- Schurz, H., Salie, M., Tromp, G., Hoal, E. G., Kinnear, C. J., & Möller, M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human Genomics*, 13(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>

- Sherwood L, P. B. (2019). *Fisiologi Manusia dari Sel Ke Sistem. Edisi ke-9*. (H. O. Ong, A. A. Mahode, & D. Ramadhani (eds.)). EGC.
- Singampalli, K. L., Balaji, S., Wang, X., Parikh, U. M., Kaul, A., Gilley, J., Birla, R. K., Bollyky, P. L., & Keswani, S. G. (2020). The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(July), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00636>
- Son, D. J., Jung, J. C., Choi, Y. M., Ryu, H. Y., Lee, S., & Davis, B. A. (2020). Wheat extract oil (WEO) attenuates UVB-induced photoaging via collagen synthesis in human keratinocytes and hairless mice. *Nutrients*, 12(2), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu12020300>
- Supartoko, B., Murti, N. W., Nurhidayati, S., & Adzani, T. Y. (2023). *Klasifikasi Tanaman Obat Di Agrowisata Sido Muncul*.
- Utami, A. R., Padjadjaran, U., Sitompul, D. T., & Padjadjaran, U. (2023). Stres oksidatif dan penyakitnya. *Universitas Padjadjaranaran, January*, 2–45.
- Utami, R., Waspodo, & Anggita, U. (2022). Pengaruh Pemberian Ekstrak Mahkota Dewa Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pada Tikus Putih. *Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 2(5), 359–367.
- Vogel, R. I., Strayer, L. G., Engelman, L., Nelson, H. H., Blaes, A. H., Anderson, K. E., & Lazovich, D. (2017). Sun exposure and protection behaviors among long-term melanoma survivors and population controls. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 26(4), 607–613. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0854>
- Weston, L. L., Jiang, S., Chisholm, D., Jantzie, L. L., & Bhaskar, K. (2021). Interleukin-10 deficiency exacerbates inflammation-induced tau pathology. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02211-1>
- Widiastini, L. P., Karuniadi, I. G. A. M., & Tangkas, M. (2021). Senyawa Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) Di Denpasar Selatan Bali. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*, 16(1), 135. <https://doi.org/10.32382/medkes.v16i1.2038>
- Yang, W., Chen, X., Li, Y., Guo, S., Wang, Z., & Yu, X. (2020). Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids. *Natural Product Communications*, 15(3). <https://doi.org/10.1177/1934578X20903555>