

POTENSI SENYAWA EKSTRAK DARI *Carica pubescens* TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA INSISI GINGIVA: Melalui Mekanisme
Proliferasi, Differensiasi dan Immunoresponse

POTENTIAL COMPOUND EXTRACT FROM *Carica pubescens* ON
GINGIVA INCISION WOUND HEALING: Through Proliferation,
Differentiation and Immunoresponse Mechanisms

Salwa Az-Zahra¹, Sabrina Aulia Nurul Hidayah¹, Septina Nur Aini¹, Aprillya Yuniarni¹,
Annisa Sukma Visanda¹, Asyyfa Devy¹, Amalia Putri Hesantera¹, Raja Ronaldo Siregar¹,
Dicky Satria Ramadhan Basar¹, Pratiwi Nur Widyaningsih², Ryana Budi Purnama³, Tirta
Wardana^{4,*}

¹Mahasiswa Pendidikan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman,
Jl. Dr. Gumbreg No.1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

²Departemen Konservasi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas
Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

³Ilmu Material dan Teknologi Kedokteran Gigi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran
Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah,
Indonesia

⁴Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal
Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Luka menyebabkan gangguan struktur normal, sehingga penyembuhan luka dibutuhkan untuk perbaikan struktur sel dan jaringan. Beberapa sitokin dan growth factor yang memiliki peran penting pada proses penyembuhan luka diantaranya PDGF, FGF, TGF- β , VEGF, Angiopoetin, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , makrofag yang diproduksi oleh limfosit dan leukosit pada tahap sintesis kolagen. Daun pepaya (*Carica pubescens*) diketahui memiliki kandungan flavonoid terdiri seperti apigenin, chrysin, diosmetin, kaempferol, luteolin, naringenin dan quercetin yang berperan dalam meningkatkan ekspresi IL-10 untuk penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa dari Senyawa flavonoid *Carica pubescens* untuk meningkatkan kinerja IL-10. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan pendekatan bioinformatika menggunakan software web online server. Pencarian senyawa potensial didapatkan dari <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, senyawa kimia menggunakan <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan struktur 3D. analisis prediksi bioaktivitas menggunakan <http://stitch.embl.de/> dengan nilai indicator lebih dari 0.7 ($P > 0.7$). Analisis ikatan kimia menggunakan <http://stitch.embl.de/> dan <http://string-db.org/>. Analisis secara in silico menunjukkan bahwa senyawa kaempferol memiliki potensi meningkatkan kadar IL-10. Ditambah lagi, kami menemukan beberapa kandungan senyawa lainnya yang berhubungan dengan penyembuhan luka seperti rutin, peroxynitrite, iloprost, quercetin. Pada penelitian ini, kami menyimpulkan bahwa senyawa kaempferol memiliki potensi sebagai alternative dalam pengembangan terapi untuk mempercepat penyembuhan luka.

Kata kunci: Penyembuhan luka, IL-10, flavonoid, kaempferol, *Carica pubescens*, bioinformatika

ABSTRACT

Wounds disrupt typical structures, so wound healing is needed for the repair of cell and tissue structures. Several cytokines and growth factors that have an essential role in the wound healing process include PDGF, FGF, TGF- β , VEGF, Angiopoietin, IL-1, IL-6, IL-10, TNF-, IFN- γ , macrophages produced by lymphocytes and leukocytes at the stage of collagen synthesis. Papaya leaves (*Carica pubescens*) contain flavonoids such as apigenin, chrysin, diosmetin, kaempferol, luteolin, naringenin and quercetin, which play a role in increasing the expression of IL-10 for wound healing. This study aims to determine the compound content of the flavonoid compound *Carica pubescens* to increase the performance of IL-10. This research was conducted using a bioinformatics approach using online web server software. Search for potential compounds obtained from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, chemical compounds using <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> with 3D structure. Bioactivity prediction analysis using <http://stitch.embl.de/> with indicator value more than 0.7 ($P > 0.7$). Chemical bond analysis using <http://stitch.embl.de/> dan <http://string-db.org/>. In silico analysis showed that kaempferol compound could increase IL-10. Levels. In addition, we found several other compounds related to wound healing, such as rutin, peroxynitrite, iloprost, quercetin. In this study, we conclude that kaempferol compounds have the potential as an alternative in the development of therapies to accelerate wound healing

Keywords: Wound healing, IL-10, flavonoid, kaempferol, *Carica pubescens*, bioinformatics.

Penulis korespondensi:

Nama: Tirta Wardana

Institusi: Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

Alamat institusi. Jl. Dr. Gumbreg No. 1 Purwokerto, Jawa Tengah Indonesia

Email: tirta.wardana@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Penyembuhan luka merupakan proses perbaikan struktur sel dan jaringan. Secara garis besar dapat dibagi menjadi 3 fase yaitu, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Sitokin dan faktor pertumbuhan yang memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka diantaranya PDGF, FGF, TGF- β , VEGF, Angiopoietin, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , dan makrofag yang diproduksi oleh limfosit dan leukosit pada tahap sintesis kolagen (Darby et al. 2014; Frangogiannis 2020; Hilaria and Uhe 2014). IL-10 merupakan salah satu jenis sitokin yang berfungsi menghambat produksi sitokin lain seperti TNF, IL-1, chemokine, dan IL-2 dan juga menghambat makrofag untuk membantu aktivasi sel T (Ayoub, Berbéri, and Fayyad-Kazan 2020; Iyer and Cheng 2012; Zhang and An 2007). Aktivasi IL-10 memberi dampak hambatan reaksi inflamasi non spesifik dan spesifik yang diperantarai oleh sel T (Barrientos et al. 2008; Iyer and Cheng 2012).

Carica pubescens merupakan tanaman yang berasal dari dataran tinggi Dieng yang dipercaya memiliki banyak manfaat salah satunya terhadap penyembuhan luka. Tanaman ini berasal dari famili Caricaceae yang memiliki 40 macam spesies dan hanya 7 spesies yang ada di Indonesia salah satunya adalah *Carica pubescens*). Tanaman carica memiliki kemiripan dengan buah papaya tetapi memiliki karakteristik yang berbeda. Buah tanaman carica mengandung zat

antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas dan mengandung enzim pencernaan yang baik berfungsi untuk meningkatkan kinerja organ pencernaan. Berdasarkan hasil uji fitokimia yang dilakukan Minarmo, daun carica memiliki beberapa senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, fenol dan triterpenoid (Himisha, Prakash, and Kaushik 2019; Kurniasih and Saputri 2019). Flavonoid yang terkandung dalam daun carica berfungsi sebagai antioksidan, antimikroba, antibakteri, antivirus, antiinflamasi, antialergi, antimutagenik, antiklastogenik, antikanker dan antiplatelet. Selain itu flavonoid dapat menghambat degranulasi neutrophil sehingga menghambat pengeluaran sitokin, radikal bebas, serta enzim yang berperan saat terjadinya peradangan (Bhattacharyya et al. 2014; Robert J Nijveldt et al. 2001; Robert J. Nijveldt et al. 2001; Sharifi-Rad et al. 2020).

Flavonoid terdiri atas beberapa senyawa diantaranya apigenin, chrysin, diosmetin, kaempferol, luteolin, naringenin dan quercetin. Senyawa-senyawa tersebut merupakan senyawa yang berpengaruh terhadap sekresi sitokin. Quercetin dan luteolin memberikan efek stimulasi pada ekspresi sitokin antiinflamatori IL-10 tetapi pada konsentrasi yang rendah. Secara lebih rinci kerja luteolin menstimulasi sekresi IL-10, sedangkan quercetin meningkatkan sekresi IL-10 (Leyva-López et al. 2016). Selain quercetin dan luteolin, flavonoid juga memiliki senyawa yang bernama kaempferol. Pada penelitian yang telah dilaporkan bahwa pemberian kaempferol dengan dosis 3 μ M ternyata menghasilkan peningkatan sekresi IL-10 (Leyva-López et al. 2016; Robert J. Nijveldt et al. 2001). Senyawa-senyawa flavonoid tersebut meningkatkan kinerja IL-10, dimana IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi yang kuat, bekerja di pusat respon imun host terhadap patogen sehingga mencegah kerusakan pada host dan menjaga homeostasis jaringan normal (Bhurani and Dalai 2018; Iyer and Cheng 2012; Wu et al. 2019).

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan bioinformatika, untuk mengetahui secara komputasi peran dari senyawa yang terdapat pada *Carica pubescens*. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh kandungan senyawa yang terdapat pada *Carica pubescens* terhadap kadar IL-10 pada penyembuhan luka insisi gingiva dengan pemanfaatan teknologi bioinformatika sebagai alat atau instrument analisis secara komputasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan cara mengolah dan menginterpretasikan data yang didapat dari webserver serta artikel-artikel pada jurnal penelitian. Penelitian diawali dengan mencari artikel atau jurnal mengenai senyawa yang terdapat dalam *Carica pubescens* dan memiliki hubungan dalam meningkatkan kadar IL-10. Mencari ikatan kimia dari senyawa tersebut menggunakan <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> pada bagian canonical smiles. Selanjutnya ikatan kimia tersebut disalin pada laman <http://stitch.embl.de/> untuk melihat protein yang berhubungan dengan IL-10. Apabila telah menemukan protein yang sesuai, dilanjutkan dengan mencari jalur dari protein tersebut menuju target dengan menggunakan laman <http://string.db.org/> pada bagian KEGG Pathways.

Alat dan Bahan

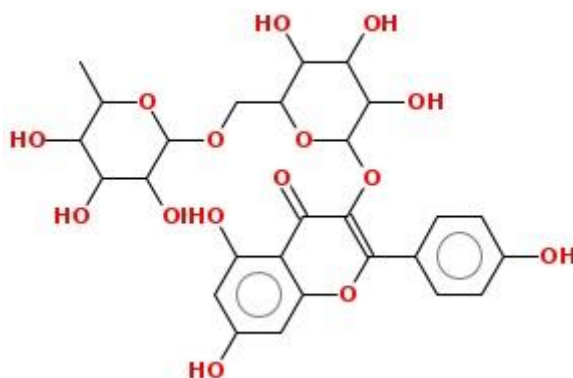
Penelitian dilakukan dengan metode in silico dengan menggunakan Laptop dengan windows 10 Pro OS 64 bit, dengan prosesor AMD E1-1200 APU dengan Radeon™ HD Graphics 1.40 GHz. Adapun beberapa tahapan yang digunakan yaitu:

1. Analisis pencarian senyawa potensial yang diyakini memiliki potensi penyembuhan luka didapatkan dari <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
2. Analisis ikatan senyawa kimia menggunakan <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. analisis struktur 3D dilakukan dengan menggunakan 3D conformer dengan format SMILE.
3. Analisis prediksi potensu senyawa (*Biological activity*) menggunakan Pass server berbasis web software <http://stitch.embl.de/>. analisis prediksi komposisi senyawa baru dengan menggunakan format SMILE. Prediksi dilakukan dengan PASS SERVER untuk mendapatkan nilai *probability activity* dengan nilai indicator lebih dari 0.7 ($P_a > 0.7$). hal ini dapat memberikan prediksi kebermaknaan secara komputasi untuk memastikan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan hasil uji laboratorium. Anaisis molinspiration dengan menggunakan

- <http://stitch.embl.de/>, analisis dapat menunjukkan bioactivity dari senyawa yang dianalisis melalui prediksi potensi senyawa, prediksi protein target dan *molecular docking*.
4. Analisis ikatan kimia menggunakan software berbasis web <http://stitch.embl.de/> dan <http://string-db.org/>, untuk melihat mekanisme *signaling pathways*, melalui hubungan interaksi protein dan senyawa.

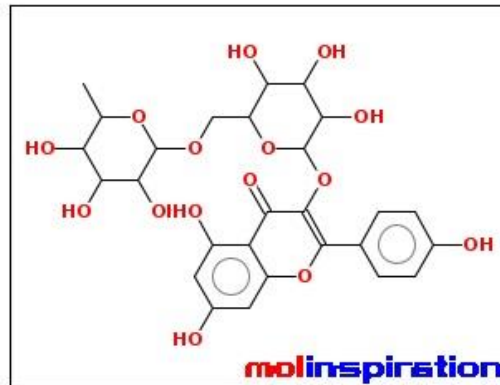
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilaporkan, pada daun *Carica pubescens* yang diberikan methanol, ethyl acetate, dan chloroform kemudian dilakukan analisis menggunakan LCMS terdapat beberapa kandungan di dalamnya, yaitu Gallic acid, Kaempferol, Quercetin, Benzyl glucosinolate, Carpaine, Psedocarpiaine, Isoquercitin, dan Luteolin 7 glucoside (López-fernández et al. 2020; William et al. 2019). Kandungan jenis flavonoid yang banyak ditemukan dalam daun *Carica pubescens* di antaranya adalah kaempferol dan quercetin yang ditemukan paling banyak pada semua percobaan yang dilakukan. Analisis senyawa pada pubmed kami menemukan salah satu yang dianggap paling potensi memiliki peran dalam membantu penyembuhan luka yaitu kaempferol 3-rutinoside dengan struktur kimia pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur kimia senyawa kampferenol

Flavonoid dapat meningkatkan proliferasi pada sel B dan sel T yang juga berpengaruh dengan meningkatnya interleukin (Hosseinzade et al. 2019; Kopustinskiene et al. 2020). Penelitian secara bioinformatika dilakukan untuk mengetahui pengaruh salah satu kandungan flavonoid dalam daun *Carica pubescens* yaitu kaempferol terhadap interleukin (IL)-10 sebagai agen antinflamasi. Analisis bioaktivitas dari senyawa kaempferol dapat dilihat pada gambar 2. Hasil penelitian menunjukkan kaempferol dapat mempengaruhi IL-10 pada proses T cell Receptor. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya melaporkan bahwa terdapat empat sel T yang berpengaruh dalam pembentukan IL-10, yaitu T-helper tipe 2 (Th2), Tr1, Th1, dan Th17 (Zhu 2015). CD8+ T cell juga dapat memproduksi IL-10. Faktor yang dapat mengaktifkan T cell adalah nuclear factor of activated T cells (NFAT). NFAT akan terlibat dalam interaksi molekuler yang beragam, salah satunya yaitu p38. Penjelasan mengenai proses kaempferol dapat memepengaruhi IL-10 (gambar 3).

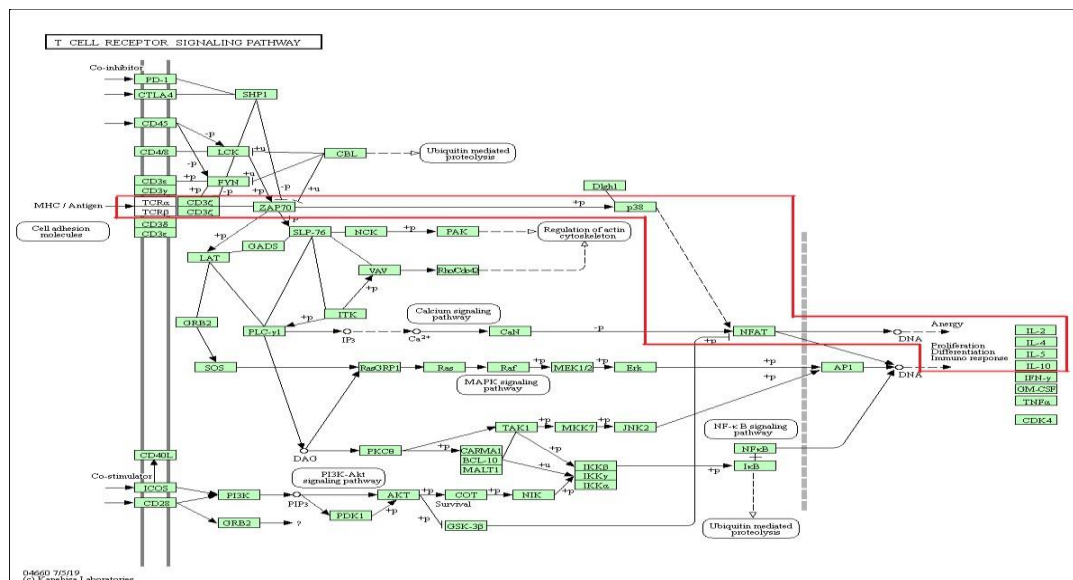


Molinspiration bioactivity score v2018.03

GPCR ligand	-0.01
Ion channel modulator	-0.43
Kinase inhibitor	-0.09
Nuclear receptor ligand	-0.17
Protease inhibitor	-0.04
Enzyme inhibitor	0.18

Gambar 2. Molecular bioactivity dari senyawa kaempferol yang dianalisis menggunakan molinspiration

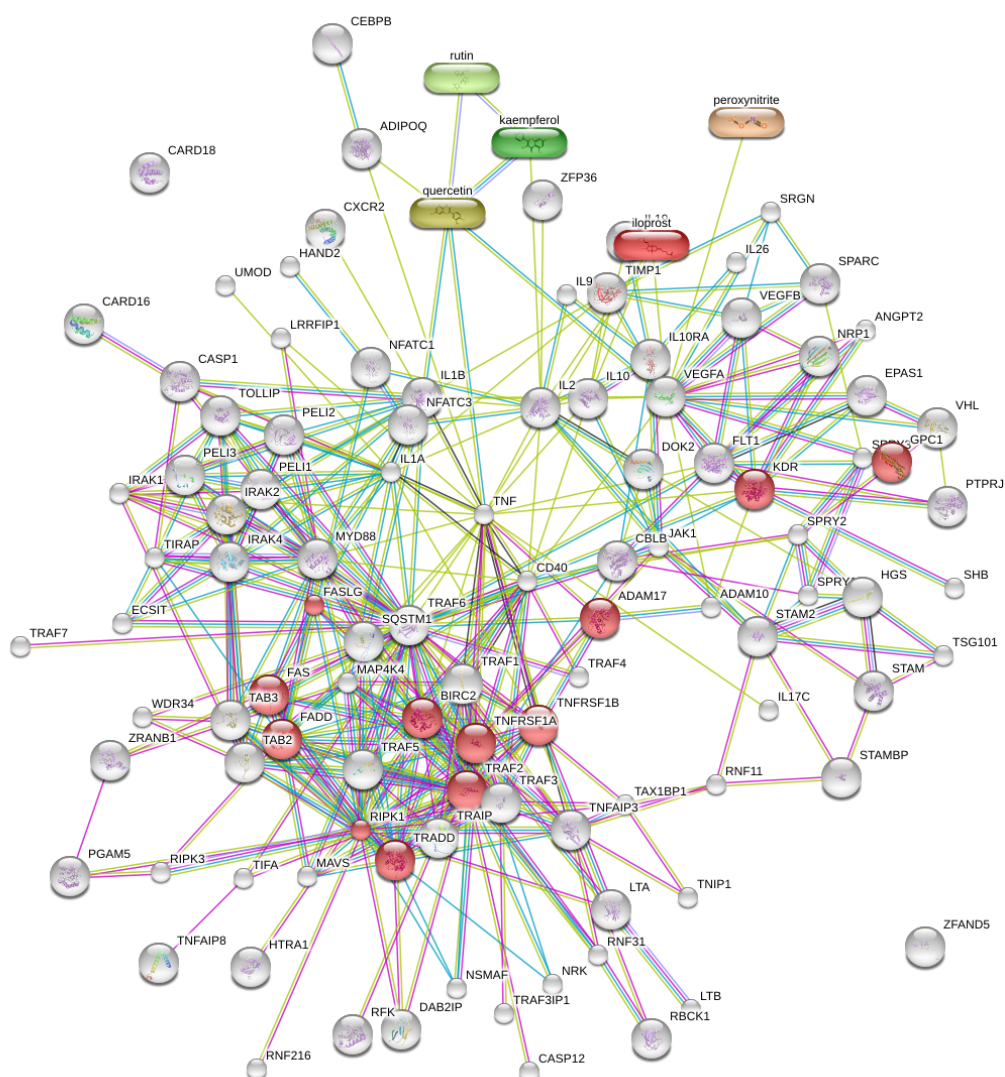
Proses penyembuhan luka terdiri atas beberapa fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan juga remodeling. Pada fase inflamasi ini terjadi proses vasokonstriksi, hemostasis, dan juga infiltrasi sel inflamasi. Kejadian penyembuhan luka dapat terhambat apabila terjadi inflamasi yang berlebih yang ditandai dengan adanya produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebih, seperti TNF- α , IFN- γ , dan IL-6, sehingga kemampuan alami jaringan untuk memperbaiki diri berkurang dan penanganan yang dilakukan terhadap luka pun menjadi buruk (Bhurani and Dalai 2018; Leyva-López et al. 2016). Penelitian yang dapat mempercepat fase inflamasi pada proses penyembuhan luka telah banyak dilakukan diantaranya dengan suatu senyawa kimia berupa flavonoid. Flavonoid dinilai bisa menjadi suatu agen antiinflamasi pada proses penyembuhan luka dengan mekaanisme menekan sitokin proinflamasi. Daun *Carica pubescens* dipilih karena mempunyai kandungan berbagai senyawa flavonoid, salah satunya kaempferol. Senyawa flavonoid khususnya kaempferol dapat bertindak sebagai media untuk menaikkan interleukin 10 (IL 10) sebagai senyawa anti inflamasi (gambar 3) (Barrientos et al. 2008; Cañedo-Dorantes and Cañedo-Ayala 2019; Darby et al. 2014; Robert J Nijveldt et al. 2001).



Gambar 3. Mekanisme regulasi kaempferol terhadap ekspresi IL-10 pada penyembuhan luka.

Kenaikan IL 10 karena adanya kaempferol tersebut dapat terjadi antara 4-20 kali, tergantung pada lingkungan jaringannya. IL10 sendiri adalah sitokin antiinflamasi yang diproduksi

oleh makrofag teraktivasi, sel B, dan sel-T (Barrientos et al. 2008; Werner and Grose 2003). Pada sel B IL-10 menunjukkan efek stimulasi pertumbuhan jaringan dan diferensiasinya, sedangkan pada sel T, IL-10 berfungsi utama sebagai penghambat produksi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF, IL1 β , IL-6, IL-8, IL12, dan GM-CSF (Bhattacharyya et al. 2014; Bhurani and Dalai 2018; Christensen et al. 2000; Lotfi et al. 2019; Sharifi-Rad et al. 2020). Selain itu, IL-10 juga menghambat fungsi makrofag dan sel dendritik dalam membantu aktivasi sel-T sehingga bersifat immunosupresi. IL-10 akan menekan ekspresi MHC-II pada permukaan makrofag dan mengurangi ekspresi ko-stimulator. IL-10 juga menurunkan aktivitas mikrobisida makrofag dan mengurangi sensitivitas makrofag untuk merespon IFN- γ sehingga terjadi hambatan presentasi antigen. Dampak akhir dari aktivitas IL-10 adalah hambatan reaksi inflamasi non-spesifik maupun spesifik yang diperantarai sel-T. Disamping itu, kami menemukan beberapa kandungan senyawa lainnya yang berhubungan dengan penyembuhan luka seperti rutin, peroxynitrite, iloprost, quercetin dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Mekanisme regulasi senyawa pada kandungan carica pubescens terhadap peningkatan proliferasi, differensiasi dan immunorespon

IL-10 mempunyai peran yang penting pada respon sel T helper pada penyembuhan luka yaitu mencegah sel Th-1 berproliferasi sehingga menekan produksi IFN- γ , IL-6, TNF- α oleh sel T, menetralkan patologi yang menyertai penyembuhan luka dengan menghambat sekresi IFN- γ dan TNF- α (Grivennikov, Greten, and Karin 2010; Rosyid 2016). Adanya peningkatan IL-10 juga dapat

bersumber naiknya aktivitas sel T CD8+ yang berperan penting pada respon imun adaptif melalui mekanisme regulatory T cell (Tregs) yang dimodulasi dengan Nuclear Factor Of Activated T Cells (NFAT) generasi ketiga seperti P38. Sel T CD8+ dikenal pada respon imun terhadap penyembuhan luka melalui mekanisme Tregs produksi IL-10, selain itu aktifnya sel T CD8+ dapat membantu mengurangi imunopatologi pada penyembuhan luka dengan menekan sitokin proinflamasi melalui monosit/makrofag. Apabila IL-10 dan CD8+ berkurang (tereduksi) akan menyebabkan penurunan kapasitas proteksi dan berakibat pada multiplikasi sel inflamasi yang tidak terkendali, sehingga proses penyembuhan luka lebih lama ataupun gagal dan menjadi infeksi (Li and Wang 2011; Pakyari et al. 2013; Yaghoobi, Kazerouni, and Kazerouni 2013). Adanya IL-10 yang bersumber dari senyawa flavonoid khususnya kampferol juga dapat membantu sel T CD8+ menekan media inflamasi pada penyembuhan luka seperti enzim COX-2 untuk dihancurkan dan tidak disebarkan dalam mekanisme seluler (Rizzi et al. 2016; Shah and Amini-Nik 2017).

Table 1. Aalisis *probability activity* dari senyawa kaempferol dengan nilai $P_a > 7$

Pa	Pi	Activity
0,992	0,001	Hemostatic
0,989	0,000	Membrane permeability inhibitor
0,990	0,001	Cardioprotectant
0,984	0,001	Free radical scavenger
0,984	0,001	Membrane integrity agonist
0,979	0,001	CYP1A inducer
0,979	0,001	Vasoprotector
0,979	0,001	Lipid peroxidase inhibitor
0,978	0,001	Anticarcinogenic
0,971	0,000	Iodide peroxidase inhibitor
0,969	0,001	CYP1A1 inducer
0,962	0,001	Xanthine dehydrogenase inhibitor
0,960	0,001	Chemopreventive
0,958	0,001	Hepatoprotectant
0,953	0,000	Glutathione-disulfide reductase inhibitor
0,953	0,002	Monophenol monooxygenase inhibitor
0,950	0,002	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,943	0,001	Proliferative diseases treatment
0,940	0,001	Histamine release stimulant
0,934	0,003	Anaphylatoxin receptor antagonist
0,923	0,000	Capillary fragility treatment
0,924	0,001	Morphine 6-dehydrogenase inhibitor
0,924	0,003	Antioxidant
0,926	0,006	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,903	0,001	Antihemorrhagic
0,898	0,003	Antiprotozoal (Leishmania)
0,895	0,003	Antihypercholesterolemic
0,877	0,006	TP53 expression enhancer
0,871	0,002	Antidote
0,868	0,001	Pyruvate kinase inhibitor

0,867	0,009	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,850	0,001	Phosphoenolpyruvate carboxylase inhibitor
0,849	0,001	Aryl hydrocarbon receptor agonist
0,846	0,001	Alpha glucosidase inhibitor
0,851	0,007	Antineoplastic
0,846	0,005	CYP3A4 inducer
0,838	0,012	CYP2H substrate
0,831	0,005	2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor
0,829	0,004	UGT1A substrate
0,827	0,003	Lactase inhibitor
0,819	0,001	Beta-N-acetylhexosaminidase inhibitor
0,815	0,002	CYP2C9 inducer
0,819	0,011	HIF1A expression inhibitor
0,813	0,005	Caspase 3 stimulant
0,810	0,005	Kinase inhibitor
0,811	0,005	CYP3A inducer
0,810	0,006	Membrane integrity antagonist
0,786	0,003	Mycothioliol-S-conjugate amidase inhibitor
0,786	0,006	Antifungal
0,775	0,003	Beta glucuronidase inhibitor
0,783	0,023	Chlordecone reductase inhibitor
0,757	0,002	NADPH oxidase inhibitor
0,755	0,001	Sepiapterin reductase inhibitor
0,757	0,004	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
0,755	0,003	Trans-1,2-dihydrobenzene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor
0,742	0,004	Antiviral (Influenza)
0,759	0,024	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0,741	0,006	Histidine kinase inhibitor
0,737	0,002	Laxative
0,735	0,002	Skin whitener
0,735	0,003	4-Coumarate-CoA ligase inhibitor
0,743	0,011	Antiinflammatory
0,727	0,004	Radiosensitizer
0,719	0,004	Xenobiotic-transporting ATPase inhibitor
0,720	0,006	HMOX1 expression enhancer
0,726	0,013	Apoptosis agonist
0,722	0,009	Radioprotector
0,737	0,026	Sugar-phosphatase inhibitor
0,720	0,010	NAD(P) ⁺ -arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
0,710	0,006	NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor
0,708	0,005	Hepatic disorders treatment
0,702	0,008	Vasodilator

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat flavonoid jenis kaempferol dalam daun *Carica pubescens* yang dapat meningkatkan IL-10 dalam proses penyembuhan luka.

UCAPAN TERIMA KASIH

Laporan penelitian ini merupakan tugas dari Blok Elektive di program studi S1 Pendidikan Dokter Gigi, Universitas Jenderal Soedirman. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terlaksanakannya kegiatan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ayoub, Sara, Antoine Berbéri, and Mohammad Fayyad-Kazan. 2020. "Cytokines, Masticatory Muscle Inflammation, and Pain: An Update." *Journal of Molecular Neuroscience* 70(5):790–95.
- Barrientos, Stephan, Olivera Stojadinovic, Michael S. Golinko, Harold Brem, and Marjana Tomic-Canic. 2008. "Growth Factors and Cytokines in Wound Healing." *Wound Repair and Regeneration* 16(5).
- Bhattacharyya, Asima, Ranajoy Chattopadhyay, Sankar Mitra, and Sheila E. Crowe. 2014. "Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases." *Physiological Reviews* 94(2):329–54. doi: 10.1152/physrev.00040.2012.
- Bhurani, Vishakha, and Sarat Kumar Dalai. 2018. "Therapeutic Potentials of IL-10 versus IL-12." in *Immunoregulatory Aspects of Immunotherapy*.
- Cañedo-Dorantes, Luis, and Mara Cañedo-Ayala. 2019. "Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review." *International Journal of Inflammation* 2019.
- Christensen, Paul J., Marc B. Bailie, Richard E. Goodman, Aidan D. O'Brien, Galen B. Toews, and Robert Paine. 2000. "Role of Diminished Epithelial GM-CSF in the Pathogenesis of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis." *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 279(3 23-3). doi: 10.1152/ajplung.2000.279.3.1487.
- Darby, Ian A., Betty Laverdet, Frédéric Bonté, and Alexis Desmoulière. 2014. "Fibroblasts and Myofibroblasts in Wound Healing." *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 7:301–11.
- Frangogiannis, Nikolaos G. 2020. "Transforming Growth Factor- β in Tissue Fibrosis." *Journal of Experimental Medicine* 217(3):e20190103.
- Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. 2010. "Immunity, Inflammation, and Cancer." *Cell* 140(6):883–99.
- Hilaria, Maria, and Adrianus L. Uhe. 2014. "Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Propolis Terhadap Efek Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Punggung Kelinci Newzealand." *Jurnal Info Kesehatan* 13(2).
- Himisha, Dixit, Kumar Prakash, and B. D. Kaushik. 2019. "Antimicrobial and Phytochemical Analysis of Some Indigenous Plants." *Research Journal of Biotechnology* 14(6):88–95.
- Hosseinzade, Aysooda, Omid Sadeghi, Akram Naghdipour Biregani, Sepideh Soukhtehzari, Gabriel S. Brandt, and Ahmad Esmailzadeh. 2019. "Immunomodulatory Effects of Flavonoids: Possible Induction of T CD4+ Regulatory Cells through Suppression of MTOR Pathway Signaling Activity." *Frontiers in Immunology* 10(JAN).
- Iyer, Shankar Subramanian, and Genhong Cheng. 2012. "Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease." *Critical Reviews in Immunology* 32(1):23–63. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30.
- Kopustinskiene, Dalia M., Valdas Jakstas, Arunas Savickas, and Jurga Bernatoniene. 2020. "Flavonoids as Anticancer Agents." *Nutrients* 12(2).
- Kurniasih, Surti, and Dina Dyah Saputri. 2019. "PHYTOCHEMICAL SCREENING AND GASS CROMATOGRAPHY – MASS SPECTROMETER (GC-MS) ANALYSIS ETHANOL EXTRACT OF PURPLE SWEET POTATO (*Ipomoea Batatas* L.)." *Journal of Science*

- Innovare* 2(2):28–30. doi: 10.33751/jsi.v2i2.1527.
- Leyva-López, Nayely, Erick P. Gutierrez-Grijalva, Dulce L. Ambriz-Perez, and J. Basilio Heredia. 2016. “Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases.” *International Journal of Molecular Sciences* 17(6).
- Li, Bin, and James H. C. Wang. 2011. “Fibroblasts and Myofibroblasts in Wound Healing: Force Generation and Measurement.” *Journal of Tissue Viability* 20(4):108–20. doi: 10.1016/j.jtv.2009.11.004.
- López-fernández, Olalla, Rubén Domínguez, Mirian Pateiro, Paulo E. S. Munekata, Gabriele Rocchetti, and José M. Lorenzo. 2020. “Determination of Polyphenols Using Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Technique (LC–MS/MS): A Review.” *Antioxidants* 9(6).
- Lotfi, Noushin, Rodolfo Thome, Nahid Rezaei, Guang Xian Zhang, Abbas Rezaei, Abdolmohamad Rostami, and Nafiseh Esmaeil. 2019. “Roles of GM-CSF in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: An Update.” *Frontiers in Immunology* 10(JUN).
- Nijveldt, Robert J, Els Van Nood, Danny E. C. Van Hoorn, Petra G. Boelens, Klaske Van Norren, and Paul A. M. Van Leeuwen. 2001. “Flavonoids: A Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications.” *American Journal of Clinical Nutrition* 74(4):418–25.
- Nijveldt, Robert J., Els Van Nood, Danny E. C. Van Hoorn, Petra G. Boelens, Klaske Van Norren, and Paul A. M. Van Leeuwen. 2001. “Flavonoids: A Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications.” *American Journal of Clinical Nutrition* 74(4):418–25.
- Pakyari, Mohammadreza, Ali Farrokhi, Mohsen Khosravi Maharlooie, and Aziz Ghahary. 2013. “Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing.” *Advances in Wound Care* 2(5):215–24. doi: 10.1089/wound.2012.0406.
- Rizzi, E. S., D. M. Dourado, R. Matias, J. A. I. Muller, J. F. Guilhermino, A. T. G. Guerrero, D. L. Moreira, B. A. K. Silva, and M. Barbosa-Ferreira. 2016. “Wound-Healing Potential of *Sebastiania hispida* (Mart.) Pax (Euphorbiaceae) Ointment Compared to Low Power Laser in Rats.” *Brazilian Journal of Biology* 77(3):480–89. doi: 10.1590/1519-6984.16115.
- Rosyid, Fahrur Nur. 2016. “Role of TNF- α in Diabetic Ulcer Healing Process.” *Proceeding ISETH (International Conference on Science, Technology, and Humanity)*.
- Shah, Ahmed, and Saeid Amini-Nik. 2017. “The Role of Phytochemicals in the Inflammatory Phase of Wound Healing.” *International Journal of Molecular Sciences* 18(5):1068.
- Sharifi-Rad, Mehdi, Nanjangud V. Anil Kumar, Paolo Zucca, Elena Maria Varoni, Luciana Dini, Elisa Panzarini, Jovana Rajkovic, Patrick Valere Tsouh Fokou, Elena Azzini, Ilaria Peluso, Abhay Prakash Mishra, Manisha Nigam, Youssef El Rayess, Marc El Beyrouthy, Letizia Polito, Marcello Iriti, Natália Martins, Miquel Martorell, Anca Oana Docea, William N. Setzer, Daniela Calina, William C. Cho, and Javad Sharifi-Rad. 2020. “Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases.” *Frontiers in Physiology* 11.
- Werner, Sabine, and Richard Grose. 2003. “Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines.” *Physiological Reviews* 83(3).
- William, James, Peter John, Muhammad Waseem Mumtaz, Ayoub Rashid Ch, Ahmad Adnan, Hamid Mukhtar, Shahzad Sharif, Syed Ali Raza, and Muhammad Tayyab Akhtar. 2019. “Antioxidant Activity, α -Glucosidase Inhibition and Phytochemical Profiling of *Hyophorbe lagenicaulis* Leaf Extracts.” *PeerJ* 2019(6). doi: 10.7717/peerj.7022.
- Wu, Dayong, Erin D. Lewis, Munyong Pae, and Simin Nikbin Meydani. 2019. “Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance.” *Frontiers in Immunology* 10(JAN).
- Yaghoobi, Reza, Afshin Kazerouni, and Ory Kazerouni. 2013. “Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-Bacterial, Anti-Inflammatory Anti-Oxidant and Anti-Viral Agent: A Review.” *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products* 8(3):100–104.
- Zhang, Jun Ming, and Jianxiong An. 2007. “Cytokines, Inflammation, and Pain.” *International Anesthesiology Clinics* 45(2):27–37.

Zhu, Jinfang. 2015. "T Helper 2 (Th2) Cell Differentiation, Type 2 Innate Lymphoid Cell (ILC2) Development and Regulation of Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 Production." *Cytokine* 75(1):14–24.