

## PENGARUH KRIM EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP ERITEMA PADA KULIT TIKUS YANG DIBERIKAN PAPARAN UV

Gabriela Angela<sup>1</sup>, Ni Made Linawati<sup>2</sup>, I G Kamasan Nyoman Arijana<sup>2</sup>, I Wayan Sugiritama<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>2</sup>Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Koresponding : Gabriela Angela

Email : gabrielaangelaa@gmail.com

### ABSTRAK

Setiap hari kulit terpapar oleh radiasi ultraviolet (UV) yang disebabkan oleh sinar matahari. Paparan sinar UV secara akut dapat menimbulkan inflamasi akut berupa eritema dan jika berlangsung terus menyebabkan photoaging dan kanker. Daun kelor (*Moringa oleifera*) diketahui memiliki kandungan aktif yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi. Studi ini ditujukan untuk memeriksa efek krim ekstrak daun kelor terhadap eritema pada kulit tikus Wistar yang diberikan paparan UVB. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan metode *Randomized Post Test Only Control Group Design*. Sampel pada penelitian ini terdiri atas 30 tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol (K0), kelompok krim dasar (K1), kelompok krim ekstrak 5% (K2), kelompok krim ekstrak 10% (K3) dan kelompok krim ekstrak 20% (K4) dimana pada setiap kelompok terdapat 6 ekor tikus Wistar. Eritema diinduksi dengan memberikan paparan radiasi UV B sebesar 200mJ/cm<sup>2</sup> sebanyak sekali kemudian eritema dievaluasi dengan menggunakan skor derajat iritasi pada eritema. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan SPSS. Hasil pengujian menunjukkan bahwa krim ekstrak daun kelor berpengaruh terhadap skor derajat iritasi pada eritema, didapatkan nilai p 0,008 (p<0,05). Hasil penelitian menunjukkan krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan konsentrasi 5% dan 10% mampu menghambat efek akut dari paparan sinar UV B.

**Kata Kunci** : UV B., Eritema., Daun Kelor

### ABSTRACT

Skin is exposed by ultraviolet (UV) radiation caused by sunlight everyday. Acute exposure to UV rays can cause acute inflammation in the form of erythema and if it continues it can cause photoaging and cancer. Moringa leaves (*Moringa oleifera*) are known to have active compounds that can be used as an anti-inflammatory. This study aimed to assess the moringa leaves extract cream effect on UV B exposed skin erythema of male Wistar rats. This research is an experimental study using the *Randomized Post Test Only Control Group Design*. The samples in the study consisted of 30 rats which were divided into 5 groups : control group (K0), cream base group (K1), 5% cream extract group (K2), 10% cream extract group (K3) and 20% cream extract group (K4) where in each group there were 6 rats. Erythema was induced by exposure to UV B radiation of 200mJ/cm<sup>2</sup> once and then erythema was evaluated using a score of the degree of the irritation on erythema. The research data were analyzed using SPSS. Moringa leaf extract cream has an effect on the score of the degree of the irritation on erythema, p-value is 0,008 (p<0.05). Moringa leaf extract cream (*Moringa oleifera*) with a concentration of 5% and 10% was able to inhibit the acute effects of exposure to UV B rays.

**Keywords** : UV B., Erythema., Moringa leaf

## PENDAHULUAN

Setiap hari kulit terpapar oleh radiasi elektromagnetik dari sinar matahari termasuk radiasi ultraviolet (UV). Sinar UV dibagi berdasarkan spektrum gelombang elektromagnetik menjadi UVA (400-320 nm), UVB (320-290 nm) dan UVC (290-200 nm). Sinar UVA mampu menembus kulit hingga lapisan dermis sedangkan UVB mampu menembus kulit hingga epidermis. Sinar UV dapat penetrasi ke lapisan kulit dan berinteraksi dengan molekul biologis yang terdapat di sel kulit seperti protein, lipids, DNA serta matriks ekstraseluler yang akan mengarah pada kerusakan struktur tersebut.<sup>1</sup> Sinar UVB dapat menyebabkan peningkatan enzim proinflamasi dan mengaktifasi siklus siklooksigenase-2 (COX-2) yang akan menyebabkan produksi dari mediator inflamasi spesifik seperti prostaglandin (PG) dan bermacam sitokin. Kaskade siklooksigenase (COX-2) dapat memediasi proses inflamasi yang menghasilkan nyeri, edema, pertumbuhan sel dan progress tumor sehingga inflamasi memegang peran penting dalam penyakit kulit akibat paparan UV.<sup>2</sup>

Obat antiinflamasi yang digunakan untuk penyakit kulit saat ini adalah kortikosteroid topikal. Namun, penggunaan kortikosteroid topikal dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping berupa atrofi kulit, *striae*, *rosacea*, *perioral dermatitis*, jerawat dan purpura dan tidak menutup kemungkinan menimbulkan efek sistemik.<sup>3</sup> Oleh karena itu, saat ini dilakukan pengembangan antiinflamasi yang berasal dari bahan alam terutama tanaman.<sup>4</sup>

Salah satu tanaman alami yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi adalah *Moringa oleifera* atau yang sering dikenal dengan tanaman kelor. Hampir seluruh bagian tanaman ini telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis. Menurut penelitian, ekstrak daun kelor yang mengandung air menunjukkan adanya asam amino, alfa dan beta karoten, sterol, terpena, saponin, tanin, karbohidrat, glikosida, alkaloid dan flavonoid.<sup>5</sup> Menurut penelitian uji fitokimia terhadap daun kelor yang sebelumnya pernah dilakukan, daun kelor mengandung senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, tannin dan steroid.<sup>6</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun kelor dapat memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara menurunkan produksi sitokin proinflamasi, menurunkan ekspresi COX-2 dan dapat mempercepat penyembuhan luka.<sup>7,8,9</sup> Namun, efek protektif krim ekstrak daun kelor terhadap eritema pada kulit yang terpapar sinar UV belum diinvestigasi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap eritema pada kulit yang telah terpapar inflamasi UVB akut.

## BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini berupa penelitian analitik *eksperimental Randomized Post Test Only Controlled Group* yang dilaksanakan pada bulan Mei hingga Juni 2021 di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Penelitian ini telah mendapat izin kelayakan etik

dengan nomor 507/UN14.2.2.VII.14/LT/2021 dari KEP (Komisi Pelayanan Etik) Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Populasi penelitian ini adalah tikus wistar berjenis kelamin jantan berjumlah 30 ekor tikus yang dipilih secara acak dengan kriteria inklusi tikus dalam kondisi sehat, berat badan sekitar 150-200 gram, usia 3-4 bulan dan aktif secara fisik. Tikus yang tidak dimasukkan dalam penelitian adalah tikus yang meninggal di tengah penelitian, tidak aktif dan tidak sehat secara fisik. Jumlah kelompok dalam penelitian ini adalah 5 kelompok. Variabel bebas berupa pemberian krim ekstrak daun kelor dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20% serta krim dasar. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah skor derajat iritasi eritema pada kulit tikus. Variabel kendali berupa paparan sinar UV, makanan, minuman serta kondisi lingkungan sekitar subjek penelitian.

### Pembuatan Krim Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

Pembuatan krim ekstrak daun kelor diawali dengan pembuatan ekstrak daun kelor dengan cara daun kelor dibersihkan terlebih dahulu dan dipotong lebih kecil. Setelah dipotong, daun kelor diblender menjadi pasta yang halus. Kemudian sebanyak 100 gram sampel diambil dan dimasukkan ke dalam *macerator* bersama etanol 70% hingga sampel terendam seluruhnya. Proses maserasi dilakukan sebanyak tiga kali dalam 24 jam dan diaduk dari waktu ke waktu. Hasil dari proses maserasi akan dikentalkan dengan melakukan evaporasi sampel dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator* bertekanan rendah pada suhu 70°C. Pembuatan krim topikal ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Swaraswati dengan komposisi yang terdiri atas *beeswax*, *sodium lauryl sulfate*, *vaseline alba*, *propylene glycol* dan *aqua ad*. Pembuatan krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan etanol 70% dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20%. Krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dioleskan pada kulit tikus wistar jantan kelompok perlakuan sebanyak satu kali setelah paparan UV.

### Penyiapan Tikus Wistar Jantan

Terdapat 30 ekor tikus yang telah dipilih secara acak dan disesuaikan dengan kriteria inklusi. Setelah itu, tikus diberikan waktu beradaptasi selama satu minggu dalam kandang yang sesuai dengan standard etis. Kemudian tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari 6 ekor tikus secara acak kemudian bulu rambut bagian punggung subjek dicukur seluas 4x4 cm. Tikus diberikan makanan sesuai standard dan air minum tanpa batasan dan lingkungan sekitar tikus dimanipulasi dengan tidak diberikan pencahayaan pada siang hari yaitu selama 12 jam dan pada malam hari diberikan penerangan lampu kuning sebesar 10 watt. Suhu ruangan sekitar 25°C dan kelembaban 70%.

Semua kelompok tikus diberikan perlakuan berupa paparan sinar UVB sebanyak 200 mJ/cm<sup>2</sup> dengan menggunakan alat *Philips UVB-311 nm (pl-s 9W/01)* kemudian dioleskan krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) sebanyak satu kali setelah paparan sinar UVB. Pada kelompok kontrol (K0), tikus diberikan paparan sinar UVB

sebanyak 200 mJ/cm<sup>2</sup> tanpa diberikan perlakuan lain. Pada kelompok perlakuan (K1, K2, K3, K4) dilakukan pemberian krim dasar, krim ekstrak daun kelor dengan dosis 5%, 10% dan 20%.

### Pengukuran Eritema

Eritema diobservasi oleh peneliti dan dua orang bukan peneliti dengan menggunakan skor derajat iritasi pada eritema (**Table.1**) 24 jam setelah diberikan paparan sinar UVB sebanyak 200 mJ/cm<sup>2</sup>. Krim dasar dan krim ekstrak daun kelor dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20% sekali setelah paparan sinar UVB.

**Tabel 1.** Skor Derajat Iritasi pada Eritema

Reaksi Kulit	Skor
Tanpa Eritema	0
Sangat sedikit eritema (hampir tidak terlihat, diameter <25 mm)	1
Eritema jelas terlihat (diameter 25, 1-30 mm)	2
Eritema sedang (diameter 30, 1-35 mm)	3
Eritema berat (gelap merah dengan membentuk eskar, diameter >35mm)	4

### Analisis Data

Data kuantitas rerata skor derajat iritasi pada eritema ditabulasi. Analisis deskriptif dilakukan untuk mengetahui karakteristik data. Untuk mengetahui distribusi data dilakukan uji homogenitas dan normalitas. Analisis data dilakukan dengan menggunakan *Kruskal Wallis* test dan *Mann-whitney* test oleh karena data tidak berdistribusi normal.

Berdasarkan hasil uji deskriptif nilai rerata skor derajat iritasi pada eritema pada kulit punggung tikus, tertinggi terdapat pada kelompok kontrol (K0) yaitu sebesar  $2,17 \pm 0,753$ . Nilai rerata skor derajat iritasi pada eritema terendah terdapat pada kelompok krim ekstrak 5% (K2) dan kelompok krim ekstrak 10% (K3) yaitu sebesar  $0,50 \pm 0,548$  dan  $0,50 \pm 0,837$ . Data selengkapnya dapat dilihat pada **table 1** dan **gambar 1-5**.

### HASIL

**Tabel 2.** Hasil uji deskriptif skor derajat iritasi pada eritema

Eritema	Sampel (n)	Mean	Standard Deviation
Kontrol (K0)	6	2,17	0,753
Krim dasar (K1)	6	1,50	0,548
Krim 5% (K2)	6	0,50	0,548
Krim 10% (K3)	6	0,50	0,837
Krim 20% (K4)	6	1,33	0,816
Total	30	1,2	0,925



**Gambar 1.** Eritema pada kulit punggung tikus pada grup kontrol (K0) 24 jam setelah perlakuan



**Gambar 2.** Eritema pada kulit punggung tikus pada grup krim dasar (K1) 24 jam setelah perlakuan



**Gambar 3.** Eritema pada kulit punggung tikus pada grup krim 5% (K2) 24 jam setelah perlakuan



**Gambar 4.** Eritema pada kulit punggung tikus pada grup krim 10% (K3) 24 jam setelah perlakuan



**Gambar 5.** Eritema pada kulit punggung tikus pada grup krim 20% (K4) 24 jam setelah perlakuan

Berdasarkan uji homogenitas (uji *Levene*) dan normalitas (uji *Shapiro-Wilk*) pada data rerata skor derajat iritasi pada eritema pada kulit tikus didapatkan data homogen tetapi tidak berdistribusi normal sehingga uji dilanjutkan

dengan uji non-parametrik yaitu dengan *Kruskal Wallis test* dan didapatkan terdapat perbedaan signifikan pada skor derajat iritasi pada eritema pada kelompok kontrol dan perlakuan ( $P < 0,05$ ).

**Tabel 3.** Hasil Uji Kruskal Wallis terhadap Skor Eritema 24 Jam Setelah Diberikan Perlakuan

Kelompok Subjek	n	Mean Rank	df	P
K0	6	23,83		
K1	6	18,50		
K2	6	9,00	4	0,008*
K3	6	9,17		
K4	6	17,00		

Keterangan : \* = Berbeda secara signifikan pada  $p < 0,05$

Uji *Mann-whitney* dilakukan pada data skor derajat iritasi pada eritema untuk melihat perbedaan rerata skor pada masing-masing kelompok sample. Ditemukan bahwa

terdapat perbedaan rerata skor derajat iritasi pada eritema yang signifikan pada kelompok K0 vs K2, K0 vs K3, K1 vs K2 dan K1 vs K3.

**Tabel 4.** Hasil Uji Mann-Whitney terhadap Skor Eritema 24 Jam Setelah Diberikan Perlakuan

KELOMPOK	P
K0 vs K1	0,116
K0 vs K2	0,006*
K0 vs K3	0,012*
K0 vs K4	0,101
K1 vs K2	0,019*
K1 vs K3	0,042*
K1 vs K4	0,789
K2 vs K3	0,784
K2 vs K4	0,073
K3 vs K4	0,105

Keterangan : \* = berbeda secara signifikan pada  $p < 0,05$

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa krim ekstrak daun kelor dengan konsentrasi 5% dan 10% mampu menghambat efek inflamasi akut dari paparan sinar UVB sementara krim ekstrak daun kelor dengan konsentrasi 20% tidak menunjukkan efek yang signifikan terhadap penghambatan inflamasi akut dari paparan sinar UVB. Hal ini menunjukkan bahwa krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) mungkin mengikuti pola hormesis. Hormesis adalah suatu proses yang biasa disajikan dalam ilmu toksikologi, biologi dan kedokteran. Istilah hormesis digunakan untuk menggambarkan hubungan dosis-respons bifasik yang menunjukkan fenomena respon stimulasi terhadap konsentrasi atau dosis rendah dan inhibisi pada konsentrasi atau dosis tinggi yang digambarkan dengan kurva dosis bentuk U terbalik.<sup>10</sup> Selain itu, beberapa metabolik tanaman dan senyawa polifenol pada dosis tinggi dapat menjadi pro-oksidan atau mutagenik dengan toksitas.<sup>11</sup> Dikatakan pada beberapa jurnal bahwa kandungan polifenol berlebih seperti flavonoid dan fenolik dapat memberikan efek pro-oksidan dengan cara menginduksi kerusakan DNA dan merusak lipid.<sup>12</sup> Eritema merupakan reaksi inflamasi akut yang muncul akibat radiasi sinar UVB. Sinar UVB yang terabsorpsi menyebabkan perubahan pada sel imun seluler yang akan menyebabkan vasodilatasi. Sinar UVB merangsang stress oksidatif melalui fotolisis secara langsung terhadap air, reaksi enzim atau

substrat serta protein yang mengandung sistein. Peningkatan reaksi oksigen akan menstimulasi *Nuclear Factor Kappa B* (NFkB) melalui jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK).<sup>13</sup> Selain itu, MAPK juga akan merangsang produksi sitokin berupa IL-6 dan IL-8 dan mediator inflamasi lainnya sehingga menghasilkan inflamasi akut.<sup>14</sup>

IKb merupakan regulator dari NFkB yang umumnya berikatan dengan NFkB di sitoplasma untuk membuat kompleks yang tidak aktif. Namun, paparan UV atau ROS mendorong ubiquitinasi IkB yang akan memicu translokasi NFkB kedalam nucleus dan menyebabkan peradangan. Radiasi UV meningkatkan regulasi berbagai sitokin seperti interleukin (ILs), inducible *Nitric Oxide Synthase* (iNOS) dan siklooksigenase-2 (COX-2).<sup>15</sup> Pelepasan NFkB dari inhibitorinya (IKb) menghasilkan translokasi NFkB aktif ke nukleus untuk mengaktifkan sitokin inflamasi dan prostaglandin. Radiasi UV menginduksi gen pro-inflamasi yang merupakan mediator penting dari *photoaging* dan fotokarsinogenesis. Mediator inflamasi dilepaskan dari keratinosit, fibroblast, sel tumor, leukosit dan lapisan endotel pembuluh darah. Mediator tersebut termasuk mediator plasma seperti bradykinin, plasmin, fibrin, mediator lipid seperti prostaglandin, leukotriene dan faktor pengaktif trombosit dan sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF-alfa. TNF-alfa juga bisa menstimulasi sintesis PGE2 melalui fosfolipase A2 dan siklooksigenasi (COX-2).<sup>16</sup> Prostaglandin E2 menyebabkan vasodilatasi akibat peningkatan cAMP melalui aktivasi *adenylyl cyclase* oleh

reseptor EP2 dan EP4 sementara histamine dapat meningkatkan produksi PGE2 dan secara langsung menyebabkan perubahan pada pembuluh darah melalui jalur *nitrite oxide* (NO).<sup>17</sup>

Berdasarkan sebuah penelitian yang berjudul Efektifitas Formula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif Ekstrak Etanol Biji Wali. Pada penelitian tersebut disebutkan bahwa ekstrak etanol biji wali mengandung senyawa fenol, flavonoid, tannin, dan triterpenoid yang dimana senyawa tersebut berpengaruh terhadap luas eritema pada kulit mencit. Mekanisme flavonoid dalam melindungi kulit dari paparan sinar UV adalah dengan menyerap sinar UV dan menyebabkan perubahan electron yang akan menghambat atau meminimalkan munculnya eritema akibat paparan UV dengan cara merubah energi panas sinar UVB menjadi energi panas yang tidak berbahaya untuk kulit. Selain itu, flavonoid juga diperkirakan memiliki efek antiinflamasi yang bekerja pada jalur arakidonat dimana flavonoid dapat menghambat ekspresi dari COX-2 sehingga sintesis prostaglandin seperti PGI2 dan PGE2 yang berperan penting dalam patogenesis eritema yang diinduksi oleh sinar UV dapat terhambat.<sup>18</sup> Selain itu, flavonoid dapat memodulasi NFkB dan menghambat pembentukan ROS.<sup>19</sup>

Mekanisme bagaimana daun kelor menghambat eritema yang diinduksi UV-B belum dijelaskan dalam penelitian ini dan menjadi subjek untuk penelitian lebih lanjut. Daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat berperan sebagai antiinflamasi didukung oleh beberapa penelitian seperti penelitian yang dilakukan pada Nieman yang menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi secara invitro melalui penghambatan NFkB pada ekstrak daun kelor<sup>20</sup>, Fard yang menunjukkan ekstrak bioaktif daun kelor dapat menurunkan sitokin proinflamasi<sup>21</sup> serta penelitian yang dilakukan oleh Sulistyawati dan Pratiwi yang menunjukkan daya antiinflamasi dan penurunan ekspresi COX-2 pada mencit yang diberikan ekstrak etanol daun kelor setelah diinduksi karagenin.<sup>8</sup> Menurut penelitian uji fitokimia terdapat daun kelor yang dilakukan oleh Meigaria menunjukkan adanya kandungan senyawa aktif berupa alkaloid, flavonoid, tanin dan steroid.<sup>6</sup> Mekanisme alkaloid sebagai antiinflamasi yaitu dengan menekan *nitric oxide* (NO), IL-1B, IL-6 dan TNF-alfa.<sup>22</sup> Mekanisme tannin sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat PGE2<sup>23</sup> sedangkan mekanisme steroid sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat PGE2, menekan ekspresi COX-2 serta menghambat menghambat sitokin proinflamasi seperti TNF-alfa dan IL-6.<sup>24</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian topikal krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan konsentrasi 5% dan 10% terhadap tikus Wistar mampu mengurangi efek berupa inflamasi akut dari paparan sinar UVB yang ditandai dengan penurunan skor derajat iritasi eritema. Krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan konsentrasi 5% dan 10% memiliki efektivitas yang sama.

Diperlukan studi lebih lanjut mengenai efektivitas krim ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) untuk mengetahui dosis minimal, mekanisme, efek samping, manfaat klinis dan studi terhadap manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zawrotniak M, Bartnicka D, Rapala-Kozik M. UVA and UVB radiation induce the formation of neutrophil extracellular traps by human polymorphonuclear cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2019;196:111511.
2. Wang P, Cheng Y, Hung Y, Lee C, Fang J, Li W et al. Red Raspberry Extract Protects the Skin against UVB-Induced Damage with Antioxidative and Anti-inflammatory Properties. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-14.
3. Gabros S, Nessel T, Zito P. Topical Corticosteroids [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2021 [cited 18 December 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>
4. Yuniarni U, Hazar S, Oktiwiilanti W, Choerina R. KTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL BUAH DAN DAUN ASAM JAWA (TAMARINDUS INDICA) SERTA KOMBINASINYAPADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR [Internet]. *Prosiding SNaPP: Kesehatan (Kedokteran, Kebidanan, Keperawatan, Farmasi, Psikologi)*. 2017 [cited 18 December 2021]. Available from: <http://proceeding.unisba.ac.id/index.php/kesehatan/article/view/1322>
5. Mittal A, Sharma M, David A, Vishwakarma P, Saini M, Goel M et al. An experimental study to evaluate the anti-inflammatory effect of moringa oleifera leaves in animal models. 2021.
6. Meigaria K, Mudianta I, Martiningsih N. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Aseton Daun Kelor (*Moringa oleifera*) [Internet]. *Wahana Matematika dan Sains: Jurnal Matematika, Sains dan Pembelajarannya*. 2017;10(2):1-1 [cited 18 December 2021]. Available from: <http://dx.doi.org/10.23887/wms.v10i2.12659>
7. Fakurazi S, Fard M, Arulselvan P, Karthivashan G, Adam S. Bioactive extract from moringa oleifera inhibits the pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide stimulated macrophages. *Pharmacognosy Magazine*. 2015;11(44):556.
8. Sulistyawati R, Pratiwi P. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L.) TERHADAP AKTIVITAS ANALGESIK DAN ANTIINFLAMASI MELALUI EKSPRESI ENZIM SIKLOOKSIGENASE. 2021.
9. Olaifa A. Effects of Aqueous Extract of *Moringa oleifera* leaves on Epidermal Wound Healing in Domestic Rabbit.

- International Journal of Livestock Research. 2016;6(7):44.
10. Agathokleous E, Kitao M, Calabrese E. Hormesis: Highly Generalizable and Beyond Laboratory. *Trends in Plant Science*. 2020;25(11):1076-1086.
  11. Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Frontiers in Nutrition*. 2018;5.
  12. Sotler R. Prooxidant Activities of Antioxidants and Their Impact on Health. *Acta Clinica Croatica*. 2019;58.
  13. Prasad N, Radhiga T, Agilan B, Muzaffer U, Karthikeyan R, Kanimozhi G et al. Phytochemicals as modulators of ultraviolet-b radiation induced cellular and molecular events: A review. *Journal of Radiation and Cancer Research*. 2016;7(1):2.
  14. KIM S, KIM J, KANG O, MUN S, SEO Y, KANG D et al. Protective effect of ixerisoid A against UVB-induced pro-inflammatory cytokine production in human keratinocytes. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;35(5):1411-1418.
  15. Lin T, Wu P, Hou C, Chien T, Chang Q, Wen K et al. Protective Effects of Sesamin Against UVB-Induced Skin Inflammation and Photodamage In Vitro and In Vivo. *Biomolecules*. 2019;9(9):479.
  16. Bosch R, Philips N, Suárez-Pérez J, Juarranz A, Devmurari A, Chalensouk-Khaosaat J et al. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. *Antioxidants*. 2015;4(2):248-268.
  17. Omori K, Kida T, Hori M, Ozaki H, Murata T. Multiple roles of the PGE2-EP receptor signal in vascular permeability. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(21):4879-4889.
  18. Amini A, Hamdin C, Muliastari H, Subaidah W. Efektivitas Formula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif Ekstrak Etanol Biji Wali (*Brucea javanica* L. Merr). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2020;;50-58.
  19. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu D, Jain P, Khan Z. Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants*. 2019;8(2):35.
  20. Nieman D, Henson D, Davis J, Angela Murphy E, Jenkins , Gross S et al. Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(5):1728-1735.
  21. Fakurazi S, Fard M, Arulselvan P, Karthivashan G, Adam S. Bioactive extract from moringa oleifera inhibits the pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide stimulated macrophages. *Pharmacognosy Magazine*. 2015;11(44):556.
  22. Shao Y, Tao Y, Wen H, Jiang L, Zhang D, Yuan X et al. Anti-inflammatory activity of total alkaloids from *Hypecoum leptocarpum* hook. f. et Thoms. *Pharmacognosy Magazine*. 2018;14(56):397.
  23. Lee S, Lee I, Mar W. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 activity by 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose in murine macrophage cells. *Archives of Pharmacal Research*. 2003;26(10):832-839.
  24. Şöhretoğlu D, Arroo R. Plant-Derived Antiinflammatory Steroid Analogs for Neuroprotection. *Discovery and Development of Neuroprotective Agents from Natural Products*. 2018;321-358.

