

**KAJIAN AKTIVITAS ANTI INFLAMASI *IN-VITRO* DAN *IN-VIVO*
EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Parkinson ex
F.A.Zorn)) SEBAGAI KANDIDAT HERBAL MEDISIN
UNTUK OSTEOARTRITIS**

DISERTASI



Oleh:

FITRYA

NIM: 08013682126004

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU MIPA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : Kajian Aktivitas Anti Inflamasi *In-Vitro* Dan *In-Vivo* Ekstrak Etanol Daun *A. altilis* (*Artocarpus Altilis* (Parkinson ex F.A.Zorn) Sebagai Kandidat Herbal Medisin Untuk Osteoarthritis


Nama Mahasiswa : Fitriya
NIM : 08013682126004
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Tim Promotor dan Penguji pada Seminar Hasil di Proqram Studi Doktor Ilmu MIPA, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 29 Januari 2024

Tim Promotor :

1. Prof. Dr. Muhani. M.Si
NIP. 196903041994122001
2. Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni. Ph.D
NIP. 197404132006042001

()
()

Penguji:

1. Prof. Dr. dr. H.M. Irsan Saleh.M.Biomed.
NIP. 196609291996011001
2. Prof. Dr. Salni. M.Si.
NIP. 196608231993031002

()
()

Koordinator Program Studi Doktor Ilmu MIPA
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya

()
Prof. Dr. Hary Widjajanti. M.Si.
NIP. 196112121987102001

HALAMAN PENGESAHAN

**KAJIAN AKTIVITAS ANTI INFLAMASI *IN-VITRO* DAN *IN-VIVO*
EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Parkinson ex
F.A.Zorn)) SEBAGAI KANDIDAT HERBAL MEDISIN
UNTUK OSTEOARTRITIS**

DISERTASI

**Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Doktor Bidang Ilmu MIPA**

Oleh:

**FITRYA
08013682126004**

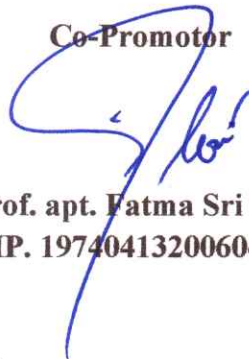
Palembang, 19 Februari 2024

Promotor



**Prof. Dr. Muhani. M.Si
NIP. 196903041994122001**

Co-Promotor



**Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni. Ph.D
NIP. 197404132006042001**

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**Prof. Hermansyah.S.Si., M.Si., PhD.
NIP. 197111191997021001**

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul : ‘Kajian Aktivitas Anti Inflamasi *In-Vitro* Dan *In-Vivo* Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus Altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn)) Sebagai Kandidat Herbal Medisin Untuk Osteoarthritis” telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Ilmiah Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Doktor Ilmu Matematika dan Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Februari 2024.

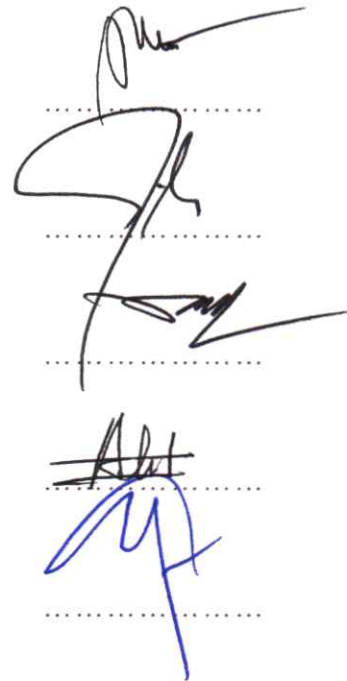
Palembang, 19 Februari 2024.

Tim Penguji Karya Ilmiah Berupa Disertasi.
Ketua

Prof. Dr. Muhani. M.Si
NIP. 196903041994122001

Anggota:

1. Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni. Ph.D
NIP. 197404132006042001
2. Prof. Dr. dr.H.M Irsan Saleh.M.Biomed
NIP. 196609291996011001
3. Prof. Dr. Salni. M.Si.
NIP. 196608231993031002
4. Prof. apt. Elfahmi,M.Si. Ph.D.
NIP. 196904251998021002

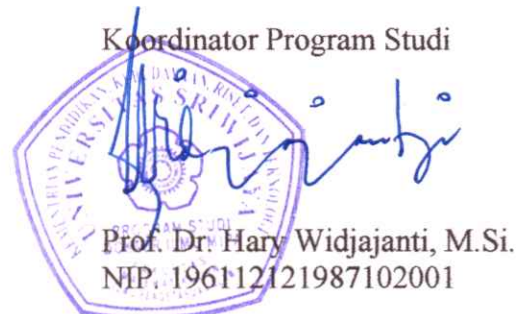


Mengetahui,
Dekan Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Hermansyah.S.Si., M.Si., PhD.
NIP. 197111191997021001

Koordinator Program Studi



Prof. Dr. Hary Widjajanti, M.Si.
NIP. 196112121987102001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Fitrya
NIM : 08013682126004
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan
Alam/Doktor Ilmi MIPA

Menyatakan bahwa disertasi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar Doktor dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam disertasi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak, telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari disertasi ini sepenuhnya menjadi tanggungjawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 1 Maret 2024

Penulis



Fitrya

NIM. 08013682126004

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Fitrya
NIM : 08013682126004
Fakultas/Prodi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Doktor Ilmu MIPA
Jenis Karya : Disertasi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Kajian Aktivitas Anti Inflamasi In-Vitro Dan In-Vivo Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus Altilis* (Parkinson ex F.A.Zorn) Sebagai Kandidat Herbal Medisin Untuk Osteoarthritis.” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Maret 2024

Penulis,



Fitrya

NIM. 08013682126004

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

**Puji syukur atas Rahmat Allah SWT.
Shalawat dan Salam untuk Rasulullah SAW.**

**“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya
bersama kesulitan ada kemudahan” {Al-Insyirah: 5-6}**

Saya persembahkan karya ilmiah ini untuk orang-orang tercinta:

*Ibu yang selalu menguatkan dan melangitkan doa
untuk mengiringi perjuangan saya.*

Ayah (alm) yang telah mengajarkan saya kerja keras dan tanggungjawab.

*Suamiku M. Yusup Nur Khakim, Ph.D yang telah ikhlas memberikan
ruang dan waktu dan selalu menyemangati serta se-Kuntum Bunga Mawar-
ku yang selalu memberikan doa terbaiknya.*

**Direndahkan tidak menjadikanmu sampah,
disanjung tidak menjadikanmu rembulan.
Maka jangan risaukan kata orang, sebab setiap orang membacamu
dengan pemahaman dan pengalaman yang berbeda.
Teruslah melangkah selama engkau di jalan yang benar,
meski terkadang kebaikan tidak selalu dihargai**

KATA PENGANTAR

Assalamu''alaikum warohmatullahi wabarokatuh

Puji dan syukur Penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala karunia-Nya yang telah memberikan kesehatan, kesempatan dan kekuatan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan disertasi yang berjudul “Kajian Aktivitas Anti Inflamasi *In-Vitro* Dan *In-Vivo* Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus Altilis* (Parkinson ex F.A.Zorn) Sebagai Kandidat Herbal Medisin Untuk Osteoarthritis.” Shalawat beserta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu 'alaihi Wasallam. Penyusunan disertasi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu MIPA, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Pelaksanaan penelitian dan penyusunan disertasi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Allah SWT. atas izin dan pertolongan-Nya penulis dapat menyelesaikan perkuliahan, penelitian dan penyusunan disertasi ini dengan baik.
2. Orangtua Penulis: Ibu yang selalu melangitkan doa dalam setiap sujudnya sehingga penulis dapat menyelesaikan semua proses tanpa halangan berarti. Kepada Ayah (alm) meskipun telah tiada, beliau telah menanamkan fondasi yang kokoh hingga penulis mampu berjuang dengan tanggungjawab.
3. Kepada keluargaku terutama suami Mokhamad Yusup Nur Khakim, M.Si., Ph.D yang telah memberikan dukungan luar biasa, terimakasih untuk ruang dan waktu yang diberikan hingga penulis bisa fokus menyelesaikan pendidikan serta anak-anakku Kuntum, Bunga dan Rossa yang selalu memberi semangat dan kekuatan. Kata terimakasih ini terlalu sederhana untuk kalian, tetapi tiada kata lain yang dapat mewakili besarnya penghargaanku, semoga Allah selalu merahmati dengan ridha dan lindungan-Nya untuk kalian yang kusayangi.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf selaku Rektor Univeristas Sriwijaya periode (2019-2023) dan Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya atas kesempatan izin belajar dan bantuan biaya pendidikan yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dan penelitian dengan lancar.

5. Bapak Prof. Hermansyah, M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam yang telah memberikan izin belajar sehingga penulis dapat mengikuti proses belajar sekaligus menjalankan kewajiban sebagai dosen.
6. Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si sebagai Promotor, dan Ibu Prof. Apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D., sebagai Ko-Promotor, yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, dan memberi arahan selama proses penelitian dan penulisan disertasi ini hingga bisa selesai.
7. Bapak Prof. Dr. dr. H.M. Irsan Saleh.M.Biomed. dan Prof. Dr. Salni. M.Si. sebagai Dosen Penguji internal atas saran dalam penyusunan disertasi ini.
8. Prof. apt. Elfahmi, M.Si. Ph.D. sebagai dosen penguji eksternal dari ITB yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk menghadiri sidang akhir penulis.
9. Ibu Prof. Dr. Hary Wijayanti, M.Si. selaku Ketua Program Studi Doktor Ilmu MIPA yang telah memberikan arahan sehingga proses pendidikan berjalan lancar.
10. Seluruh dosen pengajar Prodi Doktor Ilmu MIPA, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, dan saran yang telah diberikan selama perkuliahan.
11. Teman seperjuangan apt. Annisa Amriani, M.Si. yang selalu bersama penulis menjalani pahit manisnya perjuangan melaksanakan penelitian di Padang. Semoga Allah selalu memberikan kelancaran dan keberkahan untuk perjuangan kita.
12. Kepada Kepala Laboratorium dan staf Laboratorium Biomedik dan Laboratorium Histopatologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, khususnya Siska, Juan dan dr. Tofrizal, Ph.D untuk bantuannya yang sangat berarti.
13. Teman-teman se-angkatan (angkatan 2021) di Prodi Doktor Ilmu MIPA, terimakasih untuk kebersamaannya meskipun kita menjalani kuliah *on line* namun tidak mengurangi rasa kekompakan kita. Semangat dan sukses untuk kita semua.
14. Staf administrasi Program Studi Doktor Ilmu MIPA Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (Pak Yanto dan Pak Anton) untuk bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga sidang akhir.
15. Semua pihak yang membantu secara langsung maupun tidak langsung, ataupun doa dan support kepada Penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap karya ilmiah ini dapat memberi manfaat kepada perkembangan ilmu pengetahuan. Hanya kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala penulis menyerahkan segalanya, semoga disertasi ini bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 19 Februari 2024
Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fitrya', with a long horizontal flourish extending to the right.

Fitrya
NIM. 08013682126004

SUMMARY

Fitrya
08013682126004

Osteoarthritis is a degenerative joint disease characterized by an inflammatory reaction and cartilage degradation. *Artocarpus altilis* is a traditional medicine famous for its various phenolic and flavonoid contents. Some pharmacological properties of Artocarpus Altilis ethanol extract (EAA) have been reported, but its effectiveness in osteoarthritis is not yet known. This study aims to investigate the potential of EAA as an anti-osteoarthritis in-vitro and in-vivo. The toxicity of the extract was tested using the MTT assay method. Anti-inflammatory activity was analyzed using the qRT-PCR method based on the relative expression levels of IL-1 β , IL-6, and IL-10 mRNA in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. As a control, dexamethasone was used. In the in vivo testing, thirty Wistar rats were induced by osteoarthritis with monosodium iodoacetate (MIA). OA model mice were treated with EAA at three dose levels (100, 200, and 400 mg/kg) for 28 days. N-diclofenac (20 mg/kg) was used as a positive control. Serum levels of IL-1 β , IL-10, MMP-3, and MMP-13 and histopathological profiles were compared against the MIA group and normal controls (Na-CMC 5%). This study found that *A. altilis* leaf ethanol extract could significantly suppress IL-1 β and IL-6 mRNA expression and stimulate IL-10 generation in RAW 264.7 cells stimulated with LPS. In-vivo experiments show that EAA can substantially suppress the inflammatory mediator factor IL-1 β production and the matrix-degrading proteinases MMP-3 and MMP-13. In addition, EAA increases the production of the anti-inflammatory mediator IL-10, improves synovial inflammation, and increases cartilage thickness. Based on the research that has been carried out. It can be concluded that *A. Altilis* ethanol extract has the potential to be developed as an anti-osteoarthritis therapeutic agent from natural products.

Keywords: Artocarpus altilis extract; monoiodoacetate; in-vitro anti-inflammatory; in-vivo; antiosteoarthritis.

RINGKASAN

Fitrya
08013682126004

Osteoarthritis adalah penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan reaksi peradangan dan degradasi tulang rawan. *Artocarpus altilis* adalah obat tradisional yang terkenal dengan kandungan fenolik dan flavonoid yang beragam. Beberapa sifat farmakologis ekstrak etanol *A. Altilis* (EAA) telah dilaporkan, namun efektivitasnya pada osteoarthritis belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi EAA sebagai anti-osteoarthritis secara *in-vitro* dan *in-vivo*. Toksisitas ekstrak diuji dengan metode MTT. Aktivitas anti-inflamasi dianalisis dengan metode qRT-PCR berdasarkan level ekspresi relatif mRNA IL-1 β , IL-6 dan IL-10 pada sel RAW 264.7 yang distimulasi lipopolisakarida (LPS). Sebagai kontrol digunakan dexametason. Pada penjujgian *in-vivo*, sebanyak 30 ekor tikus wistar diinduksi osteoarthritis dengan monosodium iodoasetat (MIA). Tikus model model osteoarthritis selanjutnya diberi perlakuan dengan EAA dengan tiga tingkatan dosis (100, 200 dan 400 mg/kg BB) selama 28 hari. Sebagai kontrol positif digunakan Na-diklofenak (20 mg/kg BB). Kadar IL-1 β , IL-10, MMP-3 dan MMP-13 serum serta profil histopatologis dibandingkan terhadap kelompok MIA dan kontrol normal (Na-CMC 5%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *A. altilis* secara signifikan dapat menekan ekspresi mRNA IL-1 β dan IL-6 dan menstimulasi generasi IL-10 pada sel RAW 264.7 yang stimulasi dengan LPS. Hasil percobaan *in-vivo* menunjukkan bahwa EAA dapat menekan produksi faktor mediator inflamasi IL-1 β dan proteinase pendeградasi matriks MMP-3 dan MMP-13 secara signifikan. Selain itu, EAA meningkatkan produksi mediator anti-inflamasi IL-10 dan memperbaiki peradangan sinovial serta meningkatkan ketebalan tulang rawan. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun *A. Altilis* berpotensi dikembangkan sebagai agen terapeutik anti-osteoarthritis.

Kata kunci : *Artocarpus altilis*; monoiodoasetat; *in-vitro* antiinflamasi; *in-vivo* antiosteoarthritis.

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
SUMMARY.....	xi
RINGKASAN.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
Bab I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Novelty (Kebaruan) Penelitian.....	5
1.6 Hipotesis Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tanaman A. altilis (Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg)	7
2.2 Kandungan Kimia Tanaman A. altilis.....	8
2. 3 Aktivitas Farmakologis dan Manfaat A. altilis.....	12
2.4 Ekstraksi.....	13
2.5 Osteoartritis.....	13
2.5.1 Etiologi dan Patofisiologi Osteoartritis.....	13

2.5.2 Penyebab dan Faktor Resiko Osteoarthritis.....	16
2.5.3 Biomarker Osteoarthritis.....	17
2.5.3.1 Sitokin pro-inflamasi	17
2.5.3.2 Sitokin anti inflamasi.....	19
2.5.3.3 Matriks Metalloproteinase.....	20
2.5.4 Terapi Osteoarthritis.....	21
2.6 Bahan Alam untuk Terapi Osteoarthritis.....	23
2.5.1 Flavonoid.....	23
2.5.2 Fenolik.....	24
2.7 Analisis Viabilitas Sel dengan Metode MTT.....	25
2.8 Analisis Aktvitas dengan Metode Ekspresi Gen.....	26
2.9 Kerangka Teori.....	27
2.10 Kerangka Konsep Penelitian.....	29
BAB III. METODE PENELITIAN.....	30
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	30
3.2 Alat dan Bahan.....	30
3.3 Prosedur Penelitian.....	30
3.3.1 Persiapan Sampel dan Ekstraksi.....	30
3.3.2 Penumbuhan dan sub-kultur sel RAW.....	31
3.3.3 Perhitungan Sel dengan Haemocytometer.....	31
3.3.4 Uji viabilitas ekstrak terhadap Sel RAW 264.7	32
3.3.5 Ekstraksi RNA	33
3.3.6 Pembuatan cDNA.....	34
3.3.7 Pemeriksaan Ekspresi Gen IL-1 β dan IL-10.....	34
3.4 Uji Aktivitas Antiosteoarthritis in vivo	35
3.4.1 Analisis Histopatologis.....	36
3.5. Analisa data.....	36
3.6 Defenisi Operasional Penelitian.....	37
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1 Karakteristik Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	38
4.2 Pengaruh ekstrak etanol daun sukun terhadap viabilitas Sel RAW264.7	40
4.3 Pengaruh Ekstrak terhadap ekspresi gen	42

4.4 Pengaruh ekstrak terhadap Sitokin dan Proteinase Tikus Osteoarthritis...	48
4.4.1 Efek pemberian ekstrak daun sukun terhadap konsentrasi sitokin serum.....	50
4.4.2 Efek pemberian ekstrak daun <i>A. altilis</i> terhadap matriks-metalloproteinase	55
4.5 Analisis Mkaroskopis dan Histopatologis jaringan lutut.....	60
BAB V. PENUTUP.....	66
5.1 Kesimpulan.....	66
5.2 Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA.....	67
LAMPIRAN.....	78

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 1 Primer interleukin IL-1 β , IL-6 dan IL-10.....	34
Tabel 2 Rancangan hewan uji.....	35
Tabel 3 Defenisi operasional penelitian.....	37
Tabel 4 Hasil Standardisasi Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	39
Tabel 5 Pengaruh ekstrak daun Sukun terhadap persen sel hidup.....	41
Tabel 6 Hasil analisis ekspresi gen IL-1 β	43
Tabel 7 Hasil analisis ekspresi gen IL-6.....	44
Tabel 8 Hasil analisis ekspresi gen IL-10.....	46
Tabel 9 Efek ekstrak etanol daun sukun terhadap IL-1 β serum.....	53
Tabel 10 Efek ekstrak etanol daun sukun terhadap IL-10 serum.....	52
Tabel 11 Efek ekstrak etanol daun sukun terhadap MMP-3 serum.....	56
Tabel 12 Efek ekstrak etanol daun sukun terhadap MMP-13 serum.....	57
Tabel 13 Efek ekstrak daun sukun pada penilaian parameter histologis jaringan sendi tikus.....	63

DAFTAR GAMBAR

		halaman
Gambar 1	Tanaman sukun.....	7
Gambar 2	Tulang rawan osteoarthritis.....	15
Gambar 3	Reaksi reduksi MTT-Bromida menjadi formazan.....	26
Gambar 4	Chamber Haemocytometer untuk menghitung jumlah sel....	32
Gambar 5	Kromatogram ekstrak etanol daun sukun.....	38
Gambar 6	Sel RAW sebelum dan setelah diberi MTT.....	40
Gambar 7	Pengaruh ekstrak daun sukun terhadap viabilitas sel RAW 264.7.....	42
Gambar 8	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan level sitokin IL-1b	43
Gambar 9	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan level sitokin IL-6	44
Gambar 10	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan level sitokin IL-10	45
Gambar 11	Profil makroskopik lutut tikus sebelum induksi MIA dan setelah tujuh hari induksi MIA	48
Gambar 12	Jaringan sendi tikus menunjukkan jaringan cartilago sendi..	49
Gambar 13	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan kadar IL-1 β serum tikus	51
Gambar 14	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan kadar IL-10 serum tikus	53
Gambar 15	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan MMP-3 serum tikus	56
Gambar 16	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan MMP-13 serum tikus	57
Gambar 17	Efek pemberian ekstrak etanol <i>Artocarpus altilis</i> (EAA) terhadap perubahan profil makroskopik jaringan lutut tikus	60
Gambar 18	Fotomikrograf jaringan sendi hewan model osteoarthritis.....	61
Gambar 19	Fotomikrograf jaringan sinovium dan infrapatellar fat tikus osteoarthritis.....	62

Gambar 20 Fotomikrograf Perbandingan ketebalan lapisan tulang rawan sendi lutut hewan setelah ditreatmen dengan EAA... 62

DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1 Surat Keterangan Hasil Identifikasi Tanaman.....	77
Lampiran 2 Surat Rekomendasi Etik Penelitian.....	78
Lampiran 3 Perhitungan.....	79
Lampiran 4 Data PCR.....	82
Lampiran 5 Analisis Statistik Data In-vitro IL-1 β	84
Lampiran 6 Analisis Statistik Data In-vitro IL-6.....	85
Lampiran 7 Analisis Statistik Data In-vitro IL-10.....	86
Lampiran 8 Data kadar sitokin serum.....	87
Lampiran 9 Data kadar proteinase serum.....	89
Lampiran 10 Hasil Analisis Statistik Data sitokin IL-1 β serum.....	91
Lampiran 11 Hasil Analisis Statistik Data sitokin IL-10 serum.....	92
Lampiran 12 Hasil Analisis Statistik Data MMP-3 serum.....	93
Lampiran 13 Hasil Analisis Statistik Data MMP-13 serum.....	94
Lampiran 14 Data Ketebalan Tulang Rawan.....	95
Lampiran 15 Hasil Analisis Statistik Ketebalan tulang rawan.....	98
Lampiran 16 Hasil pengamatan mikroskopik.....	100
Lampiran 17 Kerangka Penelitian.....	103
Lampiran 18 Bagan Alir Kultur Sel RAW 264,7.....	104
Lampiran 19 Bagan alir uji in vitro analisis ekspresi gen.....	105
Lampiran 20 Bagan Alir uji in vivo.....	106
Lampiran 21 Dokumentasi Kegiatan Penelitian.....	107

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif artikular kronis yang umum. dan ditandai dengan degradasi kartilago artikular, peradangan/imunitas sinovial, dan lesi tulang subkondral dan lain lain (de Lange-Brokaar *et al.*, 2012). Penyakit osteoarthritis merupakan gangguan muskokeletal yang menjadi ancaman global terhadap kecacatan pada penuaan (Pérez-Lozano *et al.*, 2021). Penyakit ini mempengaruhi 2-6% populasi di dunia. Prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia dan melebihi 40% pada orang di atas 70 tahun (X. Li & Zhang, 2020). Penyakit Osteoarthritis terjadi lebih sering pada pria sebelum usia 45 tahun dan lebih sering pada wanita setelah usia 55 tahun (Kakatum *et al.*, 2021). Di antara orang dewasa di atas usia 60 tahun. Prevalensi osteoarthritis adalah sekitar 10% pada pria dan 13% pada wanita (Park *et al.*, 2017). Penyakit osteoarthritis memberikan beban sosial dan ekonomi yang besar pada individu. keluarga. dan masyarakat secara keseluruhan. Selain itu, mereka dapat menyebabkan kecacatan, gangguan fungsi sosial masyarakat dan mengurangi kualitas hidup (Asante-Kwatia *et al.*, 2020).

Salah satu ciri terpenting dari gejala klinis osteoarthritis adalah nyeri. Rasa nyeri ini diyakini berasal dari peradangan lokal. Hal ini didukung oleh fakta ditemukan konsentrasi TNF-alfa dalam cairan sinovial pada pasien osteoarthritis lutut (de Lange-Brokaar *et al.*, 2012). Terapi farmakologis osteoarthritis bertujuan untuk mengurangi nyeri guna meningkatkan fungsi sendi, meningkatkan mobilitas sendi, meningkatkan kekuatan sendi dan kualitas hidup pasien. Pengobatan dengan aktivitas anti inflamasi dan kondroprotektif diharapkan dapat meredakan nyeri dan menjaga integritas matriks pada pasien osteoarthritis (Chun *et al.*, 2016). Obat osteoarthritis yang sering diresepkan seperti kortikosteroid, obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) dan preparat hyaluronan (Lee *et al.*, 2019). Terlepas dari berbagai obat untuk mengatasi rasa sakit dan memperlambat perkembangan osteoarthritis. tidak ada obat yang menyembuhkan penyakit ini sepenuhnya (Hwang *et al.*, 2017). Meskipun efektif. NSAID menimbulkan efek samping utama seperti ulserasi gastrointestinal, perforasi usus, risiko kardiovaskular, hepatotoksisitas dan gagal ginjal setelah penggunaan jangka panjang (Asante-Kwatia *et al.*, 2020; Hwang *et al.*, 2017).

Salah satu masalah dalam patogenesis osteoarthritis adalah kontribusi respon inflamasi dan stres oksidatif untuk timbul dan berkembangnya osteoarthritis. Kedua faktor risiko ini dianggap terintegrasi erat selama patogenesis osteoarthritis (Park *et al.*, 2017). Para peneliti telah mengidentifikasi banyak mediator inflamasi yang terkait dengan perkembangan klinis osteoarthritis. Degradasi matriks ekstraselular (ECM) dan apoptosis kondrosit diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi, seperti tumor necrosis factor alfa (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17 dan nitric oxide (NO)(Ho *et al.*, 2019). Peningkatan sitokin ini akan meningkatkan ekspresi protein pendegradasi matriks, termasuk matrix metalloproteinases (MMPs)(Choi *et al.*, 2020). Diantara protease ini, MMP-3 dan MMP-13 merupakan enzim yang paling berperan dalam mendegradasi matriks dan kolagen (Imbawan *et al.*, 2011).

Osteoarthritis telah lama dianggap sebagai penyakit sendi degeneratif daripada inflamasi. Penelitian terbaru telah melaporkan korelasi antara patogenesis osteoarthritis dan respon inflamasi serta stres oksidatif (Park *et al.*, 2017). Oleh karena itu, penurunan peradangan diyakini bermanfaat dalam manajemen osteoarthritis. Peradangan dan lesi yang terjadi pada lutut dapat dihambat oleh aktivitas antiinflamasi yang bekerja dengan cara menekan produksi mediator inflamasi (Ho *et al.*, 2019). Studi menunjukkan peran dari tumbuhan pada perkembangan osteoarthritis, dalam hal mengurangi peradangan dan kerusakan tulang rawan lebih lanjut (Chun *et al.*, 2016). Penggunaan tumbuhan dalam pengobatan telah menarik banyak perhatian karena penerimaan yang luas, ketersediaan, efektivitas dan keamanan (Asante-Kwatia *et al.*, 2020). Beberapa tanaman yang telah diteliti potensinya sebagai antiosteoarthritis adalah ekstrak etanol *Saposhnikovia divaricata* (Chun *et al.*, 2016), ekstrak etanol Bunga Gatal (*Mollugo penthapylla*) (Lee *et al.*, 2019a), ekstrak lengkuas (*Alpinia oxyphylla*) (Lee *et al.*, 2019b), ekstrak etanol Taheboo (*Tabebuia avellanedae*) (Park *et al.*, 2017) dan ekstrak air privet cina (*Ligustrum lucidum*) (Yan *et al.*, 2018).

Salah satu tanaman tropis yang berpotensi sebagai obat osteoarthritis adalah *Artocarpus altilis*. Di Indonesia dikenal dengan nama sukun. Secara tradisional tanaman ini digunakan sebagai tonik untuk hati dan menggunakan rebusan daunnya untuk mengobati sirosis hati, hipertensi, dan diabetes. Sukun mengandung senyawa geranil dihidrokalkon, geranil flavonoid, dan geranyl kalkon (Mai *et al.*, 2012).

Palupi (2020) melaporkan bahwa kandungan flavonoid pada daun sukun lebih tinggi (12,25 mg EQ/g ekstrak) dibandingkan bagian buah (7,36 mg QE/100 mg ekstrak) dan kulit batang (4,07 mg QE/100 mg ekstrak). Selain itu ekstrak daun sukun menunjukkan kemampuan penurunan level NO dan peroksida paling baik serta peningkatan level SOD lebih tinggi dibandingkan ekstrak buah dan kulit batang (Palupi *et al.*, 2020).

Aktivitas farmakologis yang telah dilaporkan dari ekstrak daun sukun adalah hipolipidemia (Campos Florián, 2013), antihiperkolesterol (Adaramoye & Akanni, 2014), antiausterik (Nguyen *et al.*, 2014), antiplatelet (Fakhrudin *et al.*, 2020) antioksidan dan anti-melanogenesis (Mat Saad *et al.*, 2021), antikanker (Mahadi *et al.*, 2018), antidiabetes (Sari *et al.*, 2020), gangguan ginjal akut (Bahtiar *et al.*, 2021) kardioprotektif (Nwokocha *et al.*, 2017), anti-bakteri (Zhang *et al.*, 2020), anti-malaria (Hidayati *et al.*, 2020), anti-inflamasi (Palupi *et al.*, 2020), ACE-inhibitor (Siddesha *et al.*, 2011). Kajian toksisitas melaporkan bahwa ekstrak daun sukun tidak toksik (Sairam & Urooj, 2014).

Aktivitas antiinflamasi dan antioksidan berperan penting dalam mengatasi osteoarthritis. Aktivitas antioksidan melindungi sel dari sel oksidatif dari tingkat sel ke tingkat organ. Aktivitas antiinflamasi penting untuk mengatasi nyeri yang menjadi gejala klinis osteoarthritis. Oleh karena itu, ekstrak etanol daun sukun diyakini memiliki aktivitas antiosteoarthritis, maka penelitian ini dirancang untuk mengetahui potensi ekstrak etanol daun sukun sebagai agen terapi osteoarthritis melalui pengujian antiinflamasi *in-vitro* dan antiosteoarthritis *in-vivo*. Pada tahap pertama dilakukan studi *in-vitro* untuk mempelajari aktivitas antiinflamasi ekstrak melalui kemampuan ekstrak ~~menekan level NO~~ dan ekspresi sitokin IL-1 β dan meningkatkan ekspresi IL-10 pada sel RAW264.7 yang diinduksi Lipopolisakarida (LPS). Sel RAW merupakan suatu monocyte macrophag cell line yang mirip dengan makrofag yang diproduksi sum sum tulang belakang sehingga banyak digunakan pada pengujian antiinflamasi. Lipopolisakarida adalah salah satu komponen penting bakteri gram negatif yang memicu inflamasi. LPS menyebabkan makrofag mensekresikan berbagai molekul sehingga meningkatkan pelepasan mediator inflamasi. Pada tahap kedua dilakukan studi *in vivo* untuk mempelajari aktivitas antiosteoarthritis melalui kemampuan ekstrak menekan ekspresi gen MMP pada hewan

model yang diinduksi mono iodoasetat dan analisis histopatologi tulang rawan lutut hewan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka permasalahan dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah karakteristik ekstrak etanol daun sukun memenuhi batasan sebagai ekstrak terstandar sesuai persyaratan?
2. Apakah ekstrak etanol daun sukun dapat mempengaruhi ekspresi gen IL-1 β , IL-6 dan IL-10 pada sel RAW264.7 yang diinduksi LPS?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol sukun terhadap konsentrasi sitokin IL-1 β , IL-10 dan proteinase MMP-3 dan MMP-13 pada serum darah tikus yang diinduksi osteoarthritis?
4. Bagaimana histopatologi tulang rawan lutut yang diinduksi osteoarthritis setelah ditreatmen ekstrak etanol daun sukun?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengevaluasi aktivitas ekstrak etanol daun sukun sebagai obat herbal medisn anti osteoarthritis. Secara khusus, penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui karakteristik standardisasi ekstrak etanol daun sukun.
2. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sukun terhadap ekspresi gen IL-1 β , IL-6 dan IL-10 pada sel RAW264.7 yang diinduksi LPS pada studi in vitro.
3. Mengetahui pengaruh ekstrak daun sukun terhadap konsentrasi sitokin IL-1 β , IL-10 dan proteinase MMP-3 dan MMP-13 pada serum darah tikus yang diinduksi osteoarthritis?
4. Mengetahui efek pemberian ekstrak daun sukun terhadap histopatologi tulang rawan lutut tikus yang diinduksi osteoarthritis.

1.4 Manfaat Penelitian

Tanaman sukun adalah salah satu species dari genus *Artocarpus* yang mudah ditemukan di Sumatera Selatan. Tanaman ini telah dikenal kaya akan senyawa flavonoid dan fenolik sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai fitofarmaka

untuk osteoarthritis. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk mengembangkan tanaman sukun sebagai kandidat fitofarmaka untuk terapi osteoarthritis.

1.5 Kebaruan (Novelty)

A. altilis atau sukun adalah salah tanaman anggota genus *Artocarpus* yang populer dengan nama Breadfruit. Tanaman sukun dikenal karena kaya akan senyawa flavonoid dan fenolik (Mai *et al.*, 2012). Kelompok senyawa ini dilaporkan berperan penting memberikan aktivitas antiinflamasi. Salah satu penggunaan efek antiinflamasi adalah pada terapi penyakit osteoarthritis. Berbagai aktivitas farmakologis telah dilaporkan dari tanaman sukun. Penelitian farmakologis tersebut berkontribusi pada aplikasi etnofarmakologi tanaman dalam mengobati penyakit. Namun sejauh ini studi literatur yang dilakukan, belum ada laporan mengenai pengujian ekstrak daun sukun untuk efektivitasnya sebagai anti osteoarthritis. Maka kebaruan dari penelitian ini adalah mengungkap potensi ekstrak etanol daun sukun sebagai kandidat herbal medisn untuk osteoarthritis melalui mengujian *in-vitro* dan *in-vivo*. Studi *in-vitro* membuktikan kemampuan ekstrak menghambat mediator inflamasi IL-1 β dan IL-6 dan meningkatkan ekspresi gen antiinflamasi IL-10 pada pada sel RAW 264.7 yang diinduksi LPS. Kajian *in-vivo* membuktikan pengaruh ekstrak terhadap kadar mediator inflamasi IL-1 β dan IL-10 serta enzim pendegradasi matriks MMP-3 dan MMP-13. Penelitian ini juga membuktikan efek kondroprotektif dari ekstrak etanol daun sukun terhadap jaringan lutut hewan osteoarthritis.

1.6 Hipotesis

Tanaman sukun adalah salah satu species *Artocarpus* dari family Moraceae dan tersebar luas di Asia Tenggara. Tanaman ini dilaporkan kaya akan senyawa flavonoid dan fenolik (Wong *et al.*, 2018). Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun sukun terbukti efektif sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Palupi *et al.*, 2020). Aktivitas ini penting dalam penyembuhan penyakit dengan patologis inflamasi seperti osteoarthritis. Senyawa flavonoid dari daun sukun juga menunjukkan aktivitas penekanan produksi mediator inflamasi seperti NO, iNOS dan COX-2 (Hsu *et al.*, 2012; Palupi *et al.*, 2020) Pengurangan generasi NO dan penghambatan ekspresi gen iNOS dan COX-2 secara bersamaan diyakini dapat mengatasi inflamasi yang diinduksi stress oksidatif. Berdasarkan hal ini maka dapat

dikemukakan hipotesis bahwa peradangan yang terjadi pada lutut dapat dihambat oleh aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dari daun sukun yang bekerja dengan cara menekan produksi mediator pro inflamasi yang pada gilirannya akan menghambat enzim pendegradasi kartilago. Ekstrak daun sukun dengan kandungan senyawa flavonoid diduga dapat mencegah radang sebagaimana halnya patologi osteoarthritis yang disebabkan oleh monoiodoasetat. Hipotesis penelitian ini dapat dinyatakan sebagai berikut :

1. Ekstrak daun sukun berpengaruh terhadap ekspresi gen 1L-1 β , IL-6 dan IL-10 pada sel RAW 264.7 yang diinduksi LPS.
2. Ekstrak daun sukun berpengaruh terhadap konsentrasi 1L-1 β , IL-10, MMP-3 dan MMP-13 pada tikus yang diinduksi osteoarthritis.
3. Ekstrak daun sukun berpengaruh terhadap histopatologi tulang rawan lutut hewan model yang diinduksi osteoarthritis.

DAFTAR PUSTAKA

- Adaramoye, O. A., & Akanni, O. O. (2014). Effects of methanol extract of breadfruit (*Artocarpus altilis*) on atherogenic indices and redox status of cellular system of hypercholesterolemic male rats. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/605425>
- Adaramoye, O. A., & Akanni, O. O. (2016). Modulatory effects of methanol extract of *Artocarpus altilis* (Moraceae) on cadmium-induced hepatic and renal toxicity in male Wistar rats. *Pathophysiology* (Vol. 23). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.07.003>
- Ajiboye, B. O., Chikezie, G. S., Aganzi, I. Y., Ojo, O. A., Onikanni, S. A., Afolabi, O. B., Sobajo, O. (2016). Effect of *Artocarpus altilis* fruit based-diet on liver and kidney function indices on alloxan-induced diabetic rats. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 9(1), 23–35. <https://doi.org/10.3233/MNM-160056>
- Akanni, O. O., Owumi, S. E., & Adaramoye, O. A. (2014). In vitro studies to assess the antioxidative, radical scavenging and arginase inhibitory potentials of extracts from *Artocarpus altilis*, *Ficus exasperate* and *Kigelia africana*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(Suppl 1), S492–S499. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C581>
- Ansari, M. Y., Ahmad, N., & Haqqi, T. M. (2020). Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 129(2020), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
- Arung, E. T., Wicaksono, B. D., Handoko, Y. A., Kusuma, I. W., Yulia, D., & Sandra, F. (2009). Anti-cancer properties of diethylether extract of wood from Sukun (*Artocarpus altilis*) in human breast cancer (T47D) cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(4), 317–324. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v8i4.45223>
- Asante-Kwatia, E., Mensah, A. Y., & Baidoo, M. F. (2020). Analgesic and Anti-Inflammatory Effect of Ghanaian Medicinal Plants. In *Medicinal Plants - Use in Prevention and Treatment of Diseases* (pp. 1–23). Ghana: Licensee IntechOpen. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.90154>
- Auliafendri, N., Rosidah, Yuandani, Suryani, S., & Satria, D. (2019). The immunomodulatory activities of *Picria Fel-Terrae* lour herbs towards RAW 264.7 cells. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(1), 24–28. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.017>
- Aziz, N., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2018). Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 225(May), 342–358. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.019>
- Bahtiar, A., Miranda, A. J., & Arsianti, A. (2021). The effect of *Artocarpus altilis* (parkinson) fosberg extract supplementation on kidney ischemia-reperfusion injury rat. *Pharmacognosy Journal*, 13(1), 150–154.

<https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.21>

- Boonphong, S., Baramée, A., & Kittakoop, P. (2007). Antitubercular and Antiplasmodial Prenylated Flavones from the Roots of *Artocarpus altilis*. *Chiang Mai Journal of Science*, 34(3), 339–344.
- Campos-Florián, J. (2013). Efecto hipolipidémico del extracto acuoso de las hojas de *Artocarpus altilis* "árbol del pan" en *Rattus norvegicus* con hiperlipidemia inducida Hypolipidemic effect of aqueous extract from the leaves of *Artocarpus altilis* "breadfruit" in *Rattus norvegicus*. *Scientia Agropecuaria*, 4, 275–283.
- Campos Florián, J. (2013). Hypolipidemic effect of aqueous extract from the leaves of *Artocarpus altilis* "breadfruit" in *Rattus norvegicus* induced hyperlipidemic. *Scientia Agropecuaria*, 4(2013), 275–283. <https://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2013.04.01>
- Chera, E. I., Pop, T. I., Pop, R. M., Pârvu, M., Uifălean, A., Cătoi, F. A., Pârvu, A. E. (2022). Flaxseed Ethanol Extract Effect in Acute Experimental Inflammation. *Medicina (Lithuania)*, 58(5), 1–9. <https://doi.org/10.3390/medicina58050582>
- Choi, B., Kang, S., Kim, J., Lee, Y., & Ku Sae-Kwang. (2020). Anti-Osteoarthritic Effects of a Mixture of Dried Pomegranate Concentrate Powder, *Eucommia* Cortex, and *Achyranthis Radix* 5:4:1 (g/g) in a Surgically Induced Osteoarthritic Rabbit Model. *Nutriens*, 12(852), 1–21. <https://doi.org/doi:10.3390/nu12030852>
- Chun, J. M., Kim, H. S., Lee, A. Y., Kim, S. H., & Kim, H. K. (2016). Anti-inflammatory and antiosteoarthritis effects of *Saposhnikovia divaricata* ethanol extract: In vitro and in vivo studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/1984238>
- de Lange-Brokaar, B. J. E., Ioan-Facsinay, A., van Osch, G. J. V. M., Zuurmond, A. M., Schoones, J., Toes, R. E. M., Kloppenburg, M. (2012). Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: A review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(12), 1484–1499. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.08.027>
- Derveaux, S., Vandesompele, J., & Hellemans, J. (2010). How to do successful gene expression analysis using real-time PCR. *Methods*, 50(2010), 227–230. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2009.11.001>
- Endrinaldi, E., Ali, H., Tofrizal, T., Asterina, A., Elmatris, E., & Yarni, S. D. (2022). Optimization of the Duration of the Administration of Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly to the Level of Matrix Metalloproteinase-1 and Transforming Growth Factor- β in Osteoarthritis Rat Model. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(A), 563–571. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8838>
- Fakhrudin, N., Hastuti, S., Andriani, A., Widayarni, S., & Nurrochmad, A. (2015). Study on the antiinflammatory activity of *Artocarpus altilis* leaves extract in mice. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7(6), 1080–1085.
- Fakhrudin, Nanang, Pertiwi, K. K., Takubessi, M. I., Susiani, E. F., Nurrochmad, A., Widayarni, S., Wahyuono, S. (2020). A geranylated chalcone with antiplatelet

- activity from the leaves of breadfruit (*Artocarpus altilis*). *Pharmacia*, 67(4), 173–180. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e56788>
- Fang, S. C., Hsu, C. L., & Yen, G. C. (2008). Anti-inflammatory effects of phenolic compounds isolated from the fruits of *Artocarpus heterophyllus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4463–4468. <https://doi.org/10.1021/jf800444g>
- Fei, J., Liang, B., Jiang, C., Ni, H., & Wang, L. (2019). Luteolin inhibits IL-1 β -induced inflammation in rat chondrocytes and attenuates osteoarthritis progression in a rat model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(2019), 1586–1592. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.161>
- Fitrya, F., Amriani, A., Novita, R. P., Salsabila, A., Siregar, S. M., & Anafisya, Y. (2022). Evaluation of ethanol extracts from three species of *Artocarpus* as natural gastroprotective agents: In vivo and histopathological studies. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 19(4), 967–974. <https://doi.org/10.1515/jcim-2022-0105>
- Fitrya, Muharni, Wahyuni, F. S., & Amriani, A. (2023). Cytotoxicity and anti-inflammatory activity of ethanol extract of *Artocarpus altilis* (Parkinson ex F. A. Zorn) Fosberg leaf in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 11(3), 517–522. https://doi.org/https://doi.org/10.56499/jppres23.1623_11.3.517
- Fonsi, M., El Amrani, A. I., Gervais, F., & Vincent, P. (2020). Intra-Articular Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate: Pharmacokinetic Investigation in Osteoarthritic Rat Models. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 92. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.100573>
- Fürst, R., & Zündorf, I. (2014). Plant-derived anti-inflammatory compounds: Hopes and disappointments regarding the translation of preclinical knowledge into clinical progress. *Mediators of Inflammation*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/146832>
- Glasson, S. S., Chambers, M. G., Van Den Berg, W. B., & Little, C. B. (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18, S17–S23. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.025>
- Grela, E., Kozłowska, J., & Grabowiecka, A. (2018). Current methodology of MTT assay in bacteria – A review. *Acta Histochemica*, 120(4), 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.03.007>
- Guzman, R. E., Evans, M. G., Bove, S., Morenko, B., & Kilgore, K. (2003). Mono-Iodoacetate-Induced Histologic Changes in Subchondral Bone and Articular Cartilage of Rat Femorotibial Joints: An Animal Model of Osteoarthritis. *Toxicologic Pathology*, 31(6), 619–624. <https://doi.org/10.1080/01926230390241800>
- Hidayati, A. R., Widyawaruyanti, A., Ilmi, H., Tanjung, M., Widiandani, T., Siswandono, Hafid, A. F. (2020). Antimalarial activity of flavonoid compound isolated from leaves of *Artocarpus altilis*. *Pharmacognosy Journal*, 12(4), 835–842. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.120>

- Hikariastri, P., Winarno, H., Kusmardi, K., Laksmiawati, D. R., & Abdillah, S. (2019). Aktivitas Antiinflamasi Crude Extract Fukoidan dari *Sargassum crassifolium* pada Sel RAW 264.7 yang Diinduksi LPS. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, *9*(2), 97–105. <https://doi.org/10.22435/jki.v9i2.1547>
- Ho, Y., Lu, J., Ho, L., Lai, J., Huang, H., Lee, C., ... Liu, F. (2019). Anti-inflammatory and anti-osteoarthritis effects of Cm-02 and Ck 02. *Biochemical and Biophysical Research*, *517*, 155–163. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.07.036>
- Hsu, C. L., Chang, F. R., Tseng, P. Y., Chen, Y. F., El-Shazly, M., Du, Y. C., & Fang, S. C. (2012). Geranyl flavonoid derivatives from the fresh leaves of *artocarpus communis* and their anti-inflammatory activity. *Planta Medica*, *78*(10), 995–1001. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298580>
- Huang, T. Le, Yang, S. H., Chen, Y. R., Liao, J. Y., Tang, Y., & Yang, K. C. (2019). The therapeutic effect of aucubin-supplemented hyaluronic acid on interleukin-1beta-stimulated human articular chondrocytes. *Phytomedicine*, *53*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.233>
- Hussain, S. A., Marouf, B. H., Ali, Z. S., & Ahmmad, R. S. (2018). Efficacy and safety of co-administration of resveratrol with meloxicam in patients with knee osteoarthritis: A pilot interventional study. *Clinical Interventions in Aging*, *13*, 1621–1630. <https://doi.org/10.2147/CIA.S172758>
- Hwang, J. H., Jung, H. W., Oh, S. Y., Kang, J. S., Kim, J. P., & Park, Y. K. (2017). Effects of *Zingiber officinale* extract on collagen-induced arthritis in mice and IL-1 β -induced inflammation in human synovial fibroblasts. *European Journal of Inflammation*, *15*(3), 168–178. <https://doi.org/10.1177/1721727X17727997>
- Imbawan, I. E., Putra, T. R., & Kambayana, G. (2011). Korelasi Kadar Matrix Metalloproteinases 3 (MMP-3) Dengan Derajat Beratnya Oteoarthritis Lutut. *Jurnal Penyakit Dalam*, *12*(3), 181–192.
- Indrowati, M., Pratiwi, R., Rumiayati, & Astuti, P. (2017). Levels of blood glucose and insulin expression of beta-cells in streptozotocin-induced diabetic rats treated with ethanolic extract of *Artocarpus altilis* leaves and GABA. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, *20*(1), 28–35. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2017.28.35>
- Jalal, Tara K., Khan, A. Y. F., Natto, H. A., Abdull Rasad, M. S. B., Arifin Kaderi, M., Mohammad, M., Abdul Wahab, R. (2019). Identification and Quantification of Quercetin, A Major Constituent of *Artocarpus altilis* by Targeting Related Genes of Apoptosis and Cell Cycle: In Vitro Cytotoxic Activity Against Human Lung Carcinoma Cell Lines. *Nutrition and Cancer*, *71*(5), 792–805. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1516790>
- Jeong, J., Bae, K., Kim, S. G., Kwak, D., Moon, Y. J., Choi, C. H., Kim, S. J. (2018). Anti-osteoarthritic effects of ChondroT in a rat model of collagenase-induced osteoarthritis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *18*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2149-1>
- Ji, X., Du, W., Che, W., Wang, L., & Zhao, L. (2023). Apigenin Inhibits the Progression of Osteoarthritis by Mediating Macrophage Polarization.

- Molecules*, 28(2915), 1–17.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/molecules28072915>
- Jones, A. M. P., Murch, S. J., Wiseman, J., & Ragone, D. (2013). Morphological diversity in breadfruit (*Artocarpus*, Moraceae): Insights into domestication, conservation, and cultivar identification. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 60(1), 175–192. <https://doi.org/10.1007/s10722-012-9824-8>
- Kakatum, N., Pinsornsak, P., Kanokkangsadal, P., Ooraikul, B., & Itharat, A. (2021). Efficacy and Safety of Sahastara Remedy Extract Capsule in Primary Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blinded Active-Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2021/6635148>
- Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6008), 1–31.
- Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J. P., & Fahmi, H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(1), 33–42. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia, Direktorat Jenderal Farmasi dan Alat kesehatan (II)*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Indonesia.
- Lan, W. C., Tzeng, C. W., Lin, C. C., Yen, F. L., & Ko, H. H. (2013). Prenylated flavonoids from *Artocarpus altilis*: Antioxidant activities and inhibitory effects on melanin production. *Phytochemistry*, 89, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.01.011>
- Lee, Y. M., Son, E., Kim, S. H., Kim, O. S., & Kim, D. S. (2019a). Anti-inflammatory and anti-osteoarthritis effect of *Mollugo pentaphylla* extract. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 74–81. <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1557700>
- Lee, Y. M., Son, E., Kim, S. H., & Kim, D. S. (2019b). Effect of *Alpinia oxyphylla* extract in vitro and in a monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis rat model. *Phytomedicine*, 65, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153095>
- Lely, N., Arifin, H., Aldi, Y., & Wahyuni, F. S. (2021). Anti-inflammatory effects of methanol extract, hexane, ethyl acetate, and butanol fraction of *piper crocatum* ruiz & pav leaves on lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 Cells. *Pharmacognosy Journal*, 13(6), 1341–1346. <https://doi.org/10.5530/PJ.2021.13.169>
- Lely, N., Wahyuni, F. S. R. I., Aldi, Y., & Almahdy, A. (2022). Antiinflammatory od Main Compound from *Piper crocatum* Ruiz and Pav Inhibition of IL- 1B Lipopolysaccharide- Induced RAW 264,7 Cells. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(1), 36–40. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s1.08>
- Lespasio, M. J., Piuzzi, N. S., Husni, M. E., Muschler, G. F., Guarino, A., & Mont, M. A. (2017). Knee Osteoarthritis: A Primer. *The Permanente Journal*, 21(16), 1–7. <https://doi.org/10.7812/TPP/16-183>

- Li, N., & Li, W. (2021). Cytotoxicity and Anti-Inflammatory Activity of Tamarillo (*Solanum betaceum* Cav.) Peel Extract in Lipopolysaccharide Stimulated RAW 264.7 Cells. *E-GiGi*, 9(1), 92–98. <https://doi.org/10.35790/eg.9.1.2021.32847>
- Li, X., & Zhang, S. (2020). Recent advance in treatment of osteoarthritis by bioactive components from herbal medicine. *Chinese Medicine*, 15(80), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00363-5>
- Liu, S., Deng, Z., Chen, K., Jian, S., Zhou, F., Yang, Y., Zhu, W. (2022). Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). *Molecular Medicine Reports*, 25(3), 1–15. <https://doi.org/10.3892/MMR.2022.12615>
- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods*, 25(4), 402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Liyandarachi, G. D., Samarasekera, J. K. R. R., Mahanama, K. R. R., & Hemalal, K. D. P. (2018). Tyrosinase, elastase, hyaluronidase, inhibitory and antioxidant activity of Sri Lankan medicinal plants for novel cosmeceuticals. *Industrial Crops and Products*, 111(October), 597–605. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.11.019>
- Mahadi Abdul Jamil, M., Ganeson, S., Buhari Mammam, H., & Abdul Wahab, R. (2018). *Artocarpus altilis* extract effect on cervical cancer cells. *Materials Today: Proceedings*, 5(7), 15559–15566. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.04.163>
- Mai, N. T. T., Hai, N. X., Phu, D. H., Trong, P. N. H., & Nhan, N. T. (2012). Three new geranyl aurones from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry Letters*, 5(3), 647–650. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.06.014>
- Martínez-Hernández, G. B., Vargas-Villa, G., Jiménez-Ferrer, E., García-Aguilar, M. P., Zamilpa, A., Román-Ramos, R., Herrera-Ruiz, M. (2020). Anti-arthritic and anti-inflammatory effects of extract and fractions of *Malva parviflora* in a mono-arthritis model induced with kaolin/carrageenan. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(7), 1281–1291. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01851-z>
- Mat Saad, H., Tan, C. H., Lim, S. H., Manickam, S., & Sim, K. S. (2021). Evaluation of anti-melanogenesis and free radical scavenging activities of five *Artocarpus* species for cosmeceutical applications. *Industrial Crops and Products*, 161, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113184>
- Melguizo-Rodríguez, L., Manzano-Moreno, F. J., Illescas-Montes, R., Ramos-Torrecillas, J., de Luna-Bertos, E., Ruiz, C., & García-Martínez, O. (2019). Bone protective effect of extra-virgin olive oil phenolic compounds by modulating osteoblast gene expression. *Nutrients*, 11(1722), 1–10. <https://doi.org/10.3390/nu11081722>
- Meng, X., Zhou, J., Zhao, C. N., Gan, R. Y., & Li, H. Bin. (2020). Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: A narrative review. *Foods*, 9(3), 1–27. <https://doi.org/10.3390/foods9030340>

- Mével, E., Merceron, C., Vinatier, C., Krisa, S., Richard, T., Masson, M., Guicheux, J. (2016). Olive and grape seed extract prevents post-Traumatic osteoarthritis damages and exhibits in vitro anti IL-1 β activities before and after oral consumption. *Scientific Reports*, 6, 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep33527>
- Michael, J. W. P., Schlüter-Brust, K. U., & Eysel, P. (2010). Epidemiologie, Etiology, Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis of Knee. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(9), 152–162. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152>
- Mozef, T., Risdian, C., Sukandar, E. Y., & Soemardji, A. A. (2015). Bioactivity of Ethyl Acetate Fraction from the Leaves of “Sukun” (*Artocarpus Altilis* (Parkinson) Fosberg) in Preventing Atherosclerosis. *Procedia Chemistry*, 16, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.12.037>
- Nasution, M. A. (2020). *Aktivitas Antiinflamasi Minyak Kelapa Murni dan Hasil Hidrolisisnya Secara in vitro Terhadap Sel Raw 264.7*. Universitas Sumatera Utara.
- Nguyen, M. H. K., Nguyen, H. X., Nguyen, M. T. T., & Nguyen, N. T. (2012). Phenolic constituents from the heartwood of *Artocarpus altilis* and their tyrosinase inhibitory activity. *Natural Product Communications*, 7(2), 185–186. <https://doi.org/10.1177/1934578x1200700214>
- Nguyen, M. T. T., Nguyen, N. T., & Awale, S. (2015). *Prenylated Dihydrochalcones from Artocarpus altilis as Antiausterity Agents*. *Enzymes* (1st ed., Vol. 37). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.enz.2015.05.005>
- Nguyen, M. T. T., Nguyen, N. T., Nguyen, K. D. H., Dau, H. T. T., Nguyen, H. X., Dang, P. H., Awale, S. (2014). Geranyl dihydrochalcones from *Artocarpus altilis* and their antiausteric activity. *Planta Medica*, 80(2–3), 193–200. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1360181>
- Nwokocha, C., Palacios, J., Simirgiotis, M. J., Thomas, J., Nwokocha, M., Young, L., ... Delgoda, R. (2017). Aqueous extract from leaf of *Artocarpus altilis* provides cardio-protection from isoproterenol induced myocardial damage in rats: Negative chronotropic and inotropic effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 203, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.037>
- Orphanides, G., & Reinberg, D. (2002). A unified theory of gene expression. *Cell*, 108(4), 439–451. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00655-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00655-4)
- Pal, S., & Dhobi, M. (2019). A Comprehensive Review: Biomarker in the field of Osteoarthritis & Potential of Herbal medicinal Plants used in the treatment. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 8(7), 313–326. <https://doi.org/10.21276/sajp.2019.8.7.1>
- Palupi, D. H. S., Retnoningrum, D. S., Iwo, M. I., & Soemardji, A. A. (2020). Leaf extract of *Artocarpus altilis* [park.] fosberg has potency as antiinflammatory, antioxidant, and immunosuppressant. *Rasayan Journal of Chemistry*, 13(1), 636–646. <https://doi.org/10.31788/RJC.2020.1315519>
- Park, J. G., Yi, Y. S., Hong, Y. H., Yoo, S., Han, S. Y., Kim, E., Cho, J. Y. (2017). TabetriTM (*Tabebuia avellanedae* Ethanol Extract) Ameliorates Osteoarthritis

- Symptoms Induced by Monoiodoacetate through Its Anti-Inflammatory and Chondroprotective Activities. *Mediators of Inflammation*, 2017, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2017/3619879>
- Park, J. S., Kim, D. K., Shin, H. D., Lee, H. J., Jo, H. S., Jeong, J. H., Hwang, S. C. (2016). Apigenin regulates interleukin-1 β -induced production of matrix metalloproteinase both in the knee joint of rat and in primary cultured articular chondrocytes. *Biomolecules and Therapeutics*, 24(2), 163–170. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.217>
- Park, M. H., Jung, J. C., Hill, S., Cartwright, E., Dohnalek, M. H., Yu, M., Son, D. J. (2020). FlexPro MD®, a Combination of Krill Oil, Astaxanthin and Hyaluronic Acid, Reduces Pain Behavior and Inhibits Inflammatory Response in Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. *Nutriens*, 17(956), 1–15. <https://doi.org/doi:10.3390/nu12040956>
- Patil, A. D., Freyer, A. J., Killmer, L., Offen, P., Taylor, P. B., Votta, B. J., & Johnson, R. K. (2002). A new dimeric dihydrochalcone and a new prenylated flavone from the bud covers of *Artocarpus altilis*: Potent inhibitors of cathepsin K. *Journal of Natural Products*, 65(4), 624–627. <https://doi.org/10.1021/np0105634>
- Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., Rannou, F., & Cooper, C. (2016). Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(2016), S22–S27. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.009>
- Pérez-Lozano, M. L., Cesaro, A., Mazor, M., Esteve, E., Berteina-Raboin, S., Best, T. M., Toumi, H. (2021). Emerging natural-product-based treatments for the management of osteoarthritis. *Antioxidants*, 10(2), 1–27. <https://doi.org/10.3390/antiox10020265>
- Pradhan, C., Mohanty, M., & Rout, A. (2012). Phytochemical screening and comparative bioefficacy assessment of *Artocarpus altilis* leaf extracts for antimicrobial activity. *Frontiers in Life Science*, 6(3–4), 71–76. <https://doi.org/10.1080/21553769.2013.765811>
- Pratiwi, A. I. (2015). Diagnosis and treatment Osteoarthritis. *Jurnal Majority*, 4(4), 10–17. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3096.619-a>
- Riasari, H., Nurlalela, S., & Gumilang, G. C. (2019). Anti-Inflammatory Activity of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg in Wistar Male Rats. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 4(1), 22–26. <https://doi.org/10.15416/pcpr.v4i1.21397>
- Sairam, S., & Urooj, A. (2014). Safety evaluation of *Artocarpus altilis* as pharmaceutical agent in wistar rats. *Journal of Toxicology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/980404>
- Sari, D. R. A. P., Ahmad, F. F., Djabir, Y. Y., & Yulianty, R. (2020). Breadfruit leaves extract (*Artocarpus altilis*) effect on pancreatic damage in diabetic type II animal model induced by alloxan–nicotinamide. *Medicina Clinica Practica*, 3(S1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2020.100099>

- Sellam, J., & Berenbaum, F. (2013). Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*, *80*(6), 568–573. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.007>
- Shao, Y., He, J., Zhang, X., Xie, P., Lian, H., & Zhang, M. (2022). Mechanism of Astragali Radix for the treatment of osteoarthritis: A study based on network pharmacology and molecular docking. *Medicine*, *101*(28), 1–9. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000029885>
- Shiomi, T., Lemaître, V., D'Armiento, J., & Okada, Y. (2010). Matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs in non-neoplastic diseases: Review Article. *Pathology International*, *60*(7), 477–496. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2010.02547.x>
- Siddesha, J. M., Angaswamy, N., & Vishwanath, B. S. (2011). Phytochemical screening and evaluation of invitro angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Artocarpus altilis* leaf. *Natural Product Research*, *25*(20), 1931–1940. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.497962>
- Sikarwar, M. S., Hui, B. J., Subramaniam, K., Valeisamy, B. D., Yean, L. K., & Balaji, K. (2014). A Review on *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg (breadfruit). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *4*(08), 91–97. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.40818>
- Sofia, V., Bachri, M. S., & Endrinaldi, E. (2019a). The influence of mesenchymal stem cell wharton jelly toward prostaglandin E2 gene expression on synoviocyte cell osteoarthritis. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, *7*(5), 1252–1258. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.082>
- Sofia, V., Nasrul, E., Manjas, M., & Revilla, G. (2019b). Analysis of the relationship between RELA gene expression and MMP-13 gene expression in synoviocyte cells after mesenchymal stem cell wharton jelly. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *7*(4), 543–548. <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2019.135>
- Sujono, T. A., Kusumowati, I. T. D., & Munawaroh, R. (2021). Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Metanol dan Fraksi buah Talok (*Muntingia calabura* L.) pada Sel RAW 264.7. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, *6*(2), 82. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i2.47009>
- Sur, B., Kang, S., Kim, M., & Oh, S. (2019). Inhibition of Carrageenan/Kaolin-Induced Arthritis in Rats and of Inflammatory Cytokine Expressions in Human IL-1 β -Stimulated Fibroblast-like Synoviocytes by a Benzylideneacetophenone Derivative. *Inflammation*, *42*(3), 928–936. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0947-8>
- Takahashi, I., Matsuzaki, T., Kuroki, H., & Hosono, M. (2018). Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLoS ONE*, *13*(4), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196625>
- Teng, L., Shen, Y., Qu, Y., Yang, L., Yang, Y., Jian, X., Qiang, Fu. (2023). Cyasterone inhibits IL-1 β -mediated apoptosis and inflammation via the NF- κ B and MAPK signaling pathways in rat chondrocytes and ameliorates

- osteoarthritis in vivo. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 21(2), 99–112. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(23\)60388-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(23)60388-7)
- Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1843(2014), 2563–2582. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
- Wang, Y., Xu, K., Lin, L., Pan, Y., & Zheng, X. (2007). Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry*, 68(9), 1300–1306. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.01.009>
- Werawati, A. Y. U., & Kusmardi. (2019). Pengaruh Crude Fukoidan dari Ekstrak Sargassum Crassifolium Terhadap Kadar Icam-1 Dan Vcam-1 Pada Sel Raw 264 . 7 yang Diinduksi Lipopolisakarida. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(1), 95–102.
- Wong, S. K., Tangah, J., Chan, H. T., & Chan, E. W. C. (2018). Chemistry and pharmacology of artocarpin: An isoprenyl flavone from artocarpus species. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 9(1), 58–63. <https://doi.org/10.5530/srp.2018.1.12>
- Xu, J., Yan, L., Yan, B., Zhou, L., Tong, P., & Shan, L. (2020). Osteoarthritis pain model induced by intra-articular injection of mono-iodoacetate in rats. *Journal of Visualized Experiments*, 2020(159), 1–7. <https://doi.org/10.3791/60649>
- Yagi, H., Ulici, V., & Tuan, R. S. (2020). Polyphenols suppress inducible oxidative stress in human osteoarthritic and bovine chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage Open*, 2, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2020.100064>
- Yan, B., Zhou, L., Wang, C., Wang, R., Yan, L., Yu, L., Efferth, T. (2018). Intra-articular injection of Fructus Ligustri Lucidi extract attenuates pain behavior and cartilage degeneration in mono-iodoacetate induced osteoarthritic rats. *Frontiers in Pharmacology*, 9(NOV), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01360>
- Yang, X., Liu, S., Li, S., Wang, P., Zhu, W., Liang, P., Cui, S. (2017). Salvianolic acid B regulates gene expression and promotes cell viability in chondrocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(9), 1835–1847. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13104>
- Zakaria, N. N., Malahubban, M., Fakurazi, S., Chuong, W. S., & Rajae, A. H. (2021). Anti-inflammatory potential of hexane extract of mud lobster (*Thalassina anomala*) in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Tropical Life Sciences Research*, 32(1), 143–160. <https://doi.org/10.21315/tlsr2021.32.1.9>
- Zhang, W., Moskowitz, R. W., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R. D., Arden, N., Tugwell, P. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(2), 137–162. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.013>
- Zhang, Wei, Ouyang, H., Dass, C. R., & Xu, J. (2016). Current research on

pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Research*, 4(15040), 1–14. <https://doi.org/10.1038/boneres.2015.40>

Zhang, Y., Jin, X., Arancon, N. Q., & Borris, R. P. (2020). Two New Geranylated Biphenyl Esters From *Artocarpus altilis*. *Natural Product Communications*, 15(10), 2–7. <https://doi.org/10.1177/1934578X20968439>

Zhuang, Z., Ye, G., & Huang, B. (2017). Kaempferol alleviates the interleukin-1 β -induced inflammation in rat osteoarthritis chondrocytes via suppression of NF- κ B. *Medical Science Monitor*, 23, 3925–3931. <https://doi.org/10.12659/MSM.902491>