JURNAL LOCUS: Penelitian & Pengabdian
Volume 5 No. 10 Oktober 2026, pp 9147-9161
E-ISSN 2829-7334
DOI: 10.58344/locus.v5i10.6369

Pengaruh Krim Hidrosol Buah Markisa (*Passiflora edulis*) Terhadap Kadar *NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3* dan Kepadatan Kolagen Pada Kulit Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Model *Photoaging*

Busra Ayik Aldila*, I Wayan Juli Sumadi, Ni Made Linawati, I Wayan Sugiritama, Desak Ketut Ernawati, I Dewa Ayu Inten Dwi Primayanti
Universitas Udayana, Indonesia
Email: busraayikaldila@student.unud.ac.id*

Keywords:
NLRP3 Inflammasome; Collagen; Passion Fruit; Passiflora Edulis; Photoaging; Phenolic Compounds, UVB.

This is an open access article under the CC BY-SA license.

Copyright © 2026 by Author. Published by Riviera Publishing

Abstract

Photoaging is skin aging due to exposure to ultraviolet (UV) light, especially UVB, which triggers oxidative stress, activation of the NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) inflammasome, collagen degradation, and chronic inflammation. Passion fruit (Passiflora edulis) contains phenolic compounds that have potential as antioxidant and anti-inflammatory agents. This study aims to prove the effect of passion fruit hydrosol cream with concentrations of 2.5%, 5%, and 10% on NLRP3 levels and collagen density in the skin of male Wistar rats as a photoaging model exposed to UVB light. An experimental study with a randomized post-test only control group design used 24 male Wistar rats (aged 3 months, 150–200 g) divided into 4 groups (n=6): KN (base cream + UVB exposure), P1 (2.5% passion fruit hydrosol cream + UVB), P2 (5% passion fruit hydrosol cream + UVB), and P3 (10% passion fruit hydrosol cream + UVB). UVB exposure was given 3x/week for 4 weeks (total 840 mJ/cm²). NLRP3 levels were measured by ELISA and collagen density was assessed histologically using Picrosirius Red staining with ImageJ analysis. NLRP3 levels decreased significantly in groups P1 (1.023 ± 0.035 ng/mL, p=0.004) and P3 (0.994 ± 0.026 ng/mL, p=0.002) compared to the control (1.187 ± 0.179 ng/mL), but not significantly in P2 (p=0.818). Collagen density increased significantly in all treatment groups compared to the control (KN: 60.93 ± 3.17%; P1: 69.12 ± 3.07%; P2: 79.86 ± 2.88%; P3: 70.86 ± 3.11%, all p<0.001). Passion fruit (Passiflora edulis) hydrosol cream was able to reduce NLRP3 levels (2.5% and 10% concentration) and increase collagen density at doses of 2.5%, 5%, and 10% in the skin of Wistar rats as a photoaging model due to UVB exposure.

Kata Kunci:
NLRP3 Inflammasom; Kolagen; Markisa; *Passiflora Edulis*; *Photoaging*; Senyawa Fenolik, UVB.

Abstrak

Photoaging merupakan penuaan kulit akibat paparan sinar ultraviolet (UV), terutama UVB, yang memicu stres oksidatif, aktivasi inflammasom *NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3* (NLRP3), degradasi kolagen, dan inflamasi kronik. Buah markisa (*Passiflora edulis*) mengandung senyawa fenolik yang berpotensi sebagai agen antioksidan dan antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh krim hidrosol buah markisa dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10% terhadap kadar NLRP3 dan kepadatan kolagen pada kulit tikus Wistar jantan model *photoaging* yang terpapar sinar UVB.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized post-test only control group design* menggunakan 24 ekor tikus Wistar jantan (umur 3 bulan, 150–200 g) yang dibagi menjadi 4 kelompok (n=6): KN (krim dasar + paparan UVB), P1 (krim hidrosol markisa 2,5% + UVB), P2 (krim hidrosol markisa 5% + UVB), dan P3 (krim hidrosol markisa 10% + UVB). Paparan UVB diberikan 3x/minggu selama 4 minggu (total 840 mJ/cm²). Kadar NLRP3 diukur dengan metode ELISA dan kepadatan kolagen dinilai secara histologis menggunakan pewarnaan *Picrosirius Red* dengan analisis ImageJ. Kadar NLRP3 menurun bermakna pada kelompok P1 (1,023 ± 0,035 ng/mL, p=0,004) dan P3 (0,994 ± 0,026 ng/mL, p=0,002) dibandingkan kontrol (1,187 ± 0,179 ng/mL), namun tidak bermakna pada P2 (p=0,818). Kepadatan kolagen meningkat bermakna pada seluruh kelompok perlakuan dibandingkan kontrol (KN: 60,93 ± 3,17%; P1: 69,12 ± 3,07%; P2: 79,86 ± 2,88%; P3: 70,86 ± 3,11%, semua p<0,001). Krim hidrosol buah markisa (*Passiflora edulis*) mampu menurunkan kadar NLRP3 (konsentrasi 2,5% dan 10%) dan meningkatkan kepadatan kolagen dosis 2,5%, 5%, dan 10% pada kulit tikus Wistar model *photoaging* akibat paparan UVB.

PENDAHULUAN

Penuaan kulit merupakan bagian dari proses penuaan biologis yang terjadi secara alami dan ditandai oleh perubahan progresif pada organ, jaringan, serta struktur seluler seiring bertambahnya usia. Penuaan kulit dibedakan menjadi dua jenis berdasarkan faktor penyebabnya, yaitu penuaan intrinsik yang dipengaruhi oleh faktor genetik, metabolisme, dan hormonal, serta penuaan ekstrinsik yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti paparan sinar ultraviolet (UV), polusi, dan bahan kimia. *Photoaging* merupakan bentuk penuaan ekstrinsik yang paling dominan dan menjadi salah satu masalah dermatologis yang paling banyak diteliti dalam dekade terakhir, mengingat dampaknya yang signifikan terhadap tampilan kulit serta kepercayaan diri dan interaksi sosial seseorang (Gromkowska-Kępka et al., 2021).

Secara klinis, *photoaging* memiliki karakteristik yang berbeda dari penuaan intrinsik. Jika penuaan intrinsik ditandai dengan penipisan kulit dan kerutan halus, *photoaging* ditandai oleh sejumlah manifestasi klinis yang lebih nyata, meliputi: (1) penebalan epidermis akibat hiperplasia keratinosit; (2) pigmentasi kulit yang tidak merata (hiperpigmentasi/bercak); (3) kerutan yang lebih dalam dan permanen; (4) kulit kendur akibat hilangnya elastisitas; serta (5) tekstur kulit yang kasar dan kering (Gromkowska-Kępka et al., 2021). Radiasi UV yang paling berperan dalam menimbulkan photoaging adalah ultraviolet A (UVA, λ 320–400 nm) dan ultraviolet B (UVB, λ 280–320 nm) dimana sinar UVB memiliki energi foton yang lebih tinggi sehingga lebih efektif diserap oleh kromofor kulit (DNA, protein, flavin) dan menimbulkan efek biologis yang lebih kuat dibandingkan UVA, meskipun daya penetrasinya ke dermis lebih dangkal (Bosch et al., 2015).

Secara molekuler, paparan sinar UVB mampu menginduksi kerusakan DNA, stres oksidatif, dan respons inflamasi pada kulit (Chen et al., 2021). Energi UVB yang diserap oleh kromofor kulit memicu peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) (Ansary et al., 2021). Peningkatan ROS mengganggu keseimbangan redoks sel sehingga menimbulkan stres oksidatif yang mengaktivasi *nuclear factor* kappa B (NF-κB), yang selanjutnya meningkatkan transkripsi NOD-*like receptor family pyrin domain-containing 3* (NLRP3) serta sitokin proinflamasi interleukin-1β (IL-1β) dan interleukin-18 (IL-18). Sebagai regulator hulu

inflamasi, aktivasi NLRP3 yang persisten mempertahankan inflamasi kronik, mempercepat *senescence* fibroblas dermal, dan mempercepat degradasi matriks ekstraseluler dermal (Ciążyńska et al., 2020; Wang et al., 2020; Cavinato & Jansen-Dürr, 2017).

Rangkaian mekanisme molekuler tersebut pada akhirnya bermuara pada degradasi kolagen dermal, yang merupakan perubahan histologis utama pada *photoaging*. Chen et al. (2018) melaporkan bahwa IL-1β mampu meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) yang berperan dalam migrasi sel dan remodeling jaringan. Sejalan dengan hal tersebut, Ciążyńska et al. (2020) menunjukkan bahwa peningkatan aktivasi inflammasom NLRP3 disertai peningkatan produksi IL-1β pada jaringan kulit berkontribusi terhadap *photoaging* melalui induksi ekspresi MMP-1, yang mempercepat degradasi kolagen tipe I dan III pada dermis, menurunkan elastisitas kulit, dan menimbulkan kerutan sebagai manifestasi klinis utama penuaan kulit akibat sinar UV (Fernandez-Flores & Saeb-Lima, 2019).

Berbagai produk kosmetik anti-*photoaging* telah dikembangkan, namun efektivitasnya masih memerlukan dukungan bukti ilmiah yang lebih kuat. Bahan aktif sintetis seperti retinol berpotensi menimbulkan iritasi, eritema, dan reaksi hipersensitivitas, terutama pada kulit sensitif, serta harganya relatif tidak terjangkau oleh sebagian masyarakat (Draelos, 2019; Rattanawiwatpong et al., 2020; Chaudhary et al., 2019). Oleh karena itu, pengembangan bahan aktif berbasis bahan alam yang efektif, aman, dan terjangkau menjadi salah satu fokus penelitian anti-*photoaging* saat ini. Salah satu tanaman yang berpotensi dikembangkan sebagai sumber bahan aktif alami adalah buah markisa (*Passiflora edulis*), yang telah digunakan sebagai obat herbal sejak dahulu dan memiliki senyawa fenolik sebagai komponen bioaktif utama yang berkontribusi terhadap aktivitas antiinflamasi dan antioksidan (Kawakami et al., 2021; Patel & Maheshwari, 2024).

Untuk mengoptimalkan pemanfaatan senyawa bioaktif tersebut sebagai sediaan topikal, penelitian ini menggunakan hidrosol sebagai bahan aktif karena memiliki berbagai keunggulan dibandingkan ekstrak yang diperoleh dengan pelarut organik, yaitu bebas residu pelarut, lebih lembut pada kulit, serta mendukung prinsip *green chemistry* dan *waste valorization* sebagai produk samping destilasi minyak atsiri (Aćimović et al., 2020) dan (Tavares et al., 2022; Almeida et al., 2024).

Penelitian oleh Yao et al. (2023) menunjukkan bahwa komponen senyawa fenolik pada buah markisa memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan ekspresi NLRP3, caspase-1, IL-1β, dan IL-18 secara in vivo pada cedera iskemia-reperfusi hati dan in vitro pada makrofag primer hati. Bukti ilmiah lain menunjukkan bahwa komponen senyawa fenolik dapat menghambat aktivasi inflammasom NLRP3 melalui penghambatan oligomerisasi apoptosis-*associated speck-like protein containing a CARD* (ASC), sehingga mencegah pembentukan kompleks NLRP3–ASC–pro-caspase-1 dan menurunkan sekresi IL-1β secara bergantung dosis (Domiciano et al., 2017). Khanna et al. (2025) juga merangkum bahwa komponen senyawa fenolik memodulasi jalur TXNIP/NLRP3, SIRT1, Nrf2, dan NF-κB sehingga menghambat fase *priming* inflammasom dan mengurangi respons inflamasi.

Dari sisi kolagen, Merecz-Sadowska et al. (2021) dan Patel & Maheshwari (2024) melaporkan bahwa aktivitas antioksidan senyawa fenolik berlangsung melalui penurunan ROS, aktivasi jalur Nrf2, serta penghambatan aktivasi *activator protein-1* (AP-1) dan MMP-1 sehingga membantu mempertahankan sintesis kolagen dermal. Matsui et al. (2010) melaporkan

bahwa ekstrak buah markisa meningkatkan sintesis kolagen pada fibroblas melalui peningkatan produksi prokolagen tipe I, sementara Maruki-Uchida et al. (2013) menunjukkan bahwa senyawa fenolik buah markisa meningkatkan kadar glutathione (GSH), menurunkan ROS, dan menghambat aktivitas MMP-1 pada keratinosit yang dipapar UVB. Kunsorn et al. (2024) memperkuat temuan tersebut dengan menunjukkan bahwa ekstrak buah markisa menekan ekspresi MMP-1, meningkatkan ekspresi SIRT1, serta mempercepat migrasi sel keratinosit HaCaT yang diinduksi UVB.

Meskipun berbagai penelitian menunjukkan potensi tersebut pada model non-kulit, hingga saat ini belum terdapat penelitian yang secara spesifik mengevaluasi efektivitas krim hidrosol buah markisa terhadap kadar NLRP3 dan kepadatan kolagen pada model *photoaging* secara in vivo. Penelitian ini menggunakan tiga konsentrasi krim hidrosol buah markisa, yaitu 2,5%, 5%, dan 10%, dengan konsentrasi 5% sebagai acuan berdasarkan penelitian Gupta et al. (2022) yang menunjukkan bahwa emulgel ekstrak buah markisa 5% mampu mempercepat penyembuhan luka kulit tikus Wistar serta sesuai pedoman uji farmakodinamik obat tradisional dari Badan Pengawas Obat dan Makanan yang merekomendasikan tiga tingkat konsentrasi di atas dan di bawah konsentrasi acuan (Peraturan BPOM Nomor 32 Tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional, 2023).

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh krim hidrosol buah markisa (*Passiflora edulis*) dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10% terhadap kadar NLRP3 dan kepadatan kolagen pada kulit tikus Wistar jantan model *photoaging* yang terpapar sinar UVB secara in vivo. Manfaat penelitian ini adalah memberikan bukti ilmiah mengenai potensi hidrosol buah markisa sebagai bahan aktif anti-*photoaging* alami, serta memperkaya pemahaman mengenai hubungan antara inflamasi yang dimediasi NLRP3 dan remodeling kolagen pada kulit yang mengalami *photoaging*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi pengembangan produk kosmetik anti-*photoaging* berbasis bahan alam yang aman, efektif, dan terjangkau.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni pada hewan coba tikus Wistar jantan menggunakan metode *randomized post-test only control group design*. Izin etik (*ethical clearance*) diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei–Juni 2026 di Unit Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, dengan pembuatan hidrosol dan formulasi krim dilakukan di PT Janing Dermagio Kosmetik, serta pengujian fitokimia dilakukan di Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya.

Hewan Coba dan Kelompok Perlakuan

Sampel penelitian dihitung menggunakan rumus *resource equation approach* (Arifin & Zahiruddin, 2017), sehingga diperoleh jumlah minimal 4 dan maksimal 6 ekor tikus per kelompok. Sebanyak 24 ekor tikus Wistar jantan berumur 3 bulan dengan berat badan 150–200 gram dipilih berdasarkan kriteria inklusi (jenis kelamin jantan, galur lokal, sehat, umur 3 bulan) dan dibagi secara acak (*simple random sampling*) menjadi 4 kelompok (n=6): Kelompok KN (krim dasar/plasebo + paparan UVB), Kelompok P1 (krim hidrosol buah markisa 2,5% +

paparan UVB), Kelompok P2 (krim hidrosol buah markisa 5% + paparan UVB), dan Kelompok P3 (krim hidrosol buah markisa 10% + paparan UVB). Tikus diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan dalam kandang berukuran 40x30x25 cm dengan kepadatan 3 ekor per kandang, suhu 20–26°C, kelembapan 30–70%, dan siklus cahaya 12 jam terang/gelap, serta diberikan pakan standar HPS 511 dan air minum secara *ad libitum* (National Research Council, 2011; Percie du Sert et al., 2020).

Persiapan dan Aplikasi Krim

Hidrosol buah markisa diproduksi oleh PT Janing Dermagio Kosmetik menggunakan metode *steam distillation* sesuai SOP perusahaan, dengan penambahan kalium sorbat sebagai pengawet. Krim dasar diformulasikan menggunakan Sepigel® 305, Lamol 2%, dimethicone 2%, dan phenoxyethanol 0,5%, kemudian hidrosol buah markisa dicampurkan ke dalam krim dasar sesuai konsentrasi yang ditentukan (2,5%, 5%, dan 10%) hingga diperoleh sediaan yang homogen (Fadrijanto et al., 2023). Krim dioleskan secara topikal pada area dorsal yang telah dicukur (2x2 cm) dengan dosis 0,05 mg/cm² (setara 0,2 mL) menggunakan *cotton bud*, dua kali sehari selama 28 hari (Triangga Apsari et al., 2020). Pada hari paparan UVB, krim pertama dioleskan 20 menit sebelum paparan dan krim kedua 4 jam setelah paparan (Dumaria et al., 2018).

Protokol Paparan UVB

Paparan UVB menggunakan lampu Philips diberikan tiga kali per minggu (Senin, Rabu, Jumat pukul 09.00 WITA) selama empat minggu. Dosis UVB diberikan secara bertahap: 50 mJ/cm² pada minggu ke-1, 70 mJ/cm² pada minggu ke-2, dan 80 mJ/cm² pada minggu ke-3 dan ke-4, dengan total dosis 840 mJ/cm² (Triangga Apsari et al., 2020). Kondisi hewan dipantau setiap hari, dan *humane endpoint* diterapkan apabila terjadi penurunan berat badan ≥15–20%, letargi, atau tanda distres berat (National Research Council, 2011; Leary, 2020; Percie du Sert et al., 2020).

Pengukuran Kadar NLRP3

Setelah terminasi pada hari ke-29 melalui anestesi (ketamin 10% dan xilazin 2%) dilanjutkan dislokasi servikal, jaringan kulit diambil melalui biopsi punch (diameter 10 mm) dari area dorsal. Jaringan dihomogenisasi menggunakan sonikator dalam PBS dingin, kemudian disentrifugasi pada 12.000 rpm, 4°C selama 10 menit. Supernatan diukur kadar NLRP3-nya menggunakan metode ELISA dengan kit *Bioassay Technology Laboratory* (BT Lab). Nilai absorbansi diukur pada panjang gelombang 450 nm dan konsentrasi dinyatakan dalam ng/mL berdasarkan kurva standar.

Pembuatan Preparat Histologis dan Analisis Kolagen

Sampel jaringan kulit difiksasi dalam formalin buffer fosfat 10% selama 24 jam, kemudian diproses melalui dehidrasi bertingkat, *clearing* dengan xylol, dan infiltrasi parafin. Blok parafin dipotong setebal 5 µm menggunakan mikrotom. Preparat diwarnai menggunakan pewarnaan Picrosirius Red selama 60 menit pada suhu ruang. Kepadatan kolagen dinilai menggunakan mikroskop Olympus Cx40 pada pembesaran 400x, difoto dengan Optilab viewer, dan dianalisis menggunakan software ImageJ dengan menghitung persentase pixel area kolagen terhadap total area jaringan.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan SPSS versi 27. Uji normalitas dilakukan dengan Shapiro–Wilk dan uji homogenitas dengan Levene's test. Karena data kadar NLRP3 tidak memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas, analisis komparasi menggunakan uji Kruskal–Wallis dilanjutkan uji post hoc Mann–Whitney U dengan koreksi Bonferroni ($\alpha = 0,05/6 = 0,0083$). Data kepadatan kolagen yang berdistribusi normal dan homogen dianalisis menggunakan One-Way ANOVA dilanjutkan uji post hoc Tukey HSD. Tingkat kemaknaan ditetapkan pada $p < 0,05$.

HASIL

Hasil Uji Fitokimia dan Antioksidan

Hasil analisis fitokimia kualitatif menunjukkan bahwa hidrosol buah markisa mengandung alkaloid, flavonoid, triterpenoid, fenolik, dan kumarin. Aktivitas antioksidan DPPH menunjukkan nilai IC50 sebesar 123,7 ppm, yang mengindikasikan aktivitas antioksidan kategori sedang (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Analisis Aktivitas Antioksidan Hidrosol Buah Markisa

Konsentrasi (ppm)	% Inhibisi DPPH	IC50 (ppm)
25	18,9%	
50	25,5%	
75	39,2%	123,7
100	52,7%	
200	75,4%	

Analisis Deskriptif Kadar NLRP3 dan Kepadatan Kolagen

Analisis deskriptif yang disajikan pada Tabel 2. menunjukkan bahwa rerata kadar NLRP3 tertinggi diperoleh pada kelompok (KN), yaitu 1,187 ± 0,178 ng/mL, sementara rerata terendah terdapat pada kelompok P3 (10%), yaitu 0,994 ± 0,027 ng/mL. Pada kelompok P1 (2,5%) dan P2 (5%), rerata kadar NLRP3 masing-masing adalah 1,023 ± 0,036 ng/mL dan 1,119 ± 0,035 ng/mL. Rerata kepadatan kolagen terendah ditemukan pada kelompok kontrol negatif (KN), yai-tu 60,933 ± 3,171%, sedangkan rerata tertinggi ditemukan pada kelompok P2 (5%), yaitu 79,857 ± 2,883%. Kelompok P1 (2,5%) dan P3 (10%) menunjukkan rerata kepadatan kolagen masing-masing sebesar 69,123 ± 3,074% dan 70,862 ± 3,112%.

Tabel 2. Analisis Deskriptif Kadar NLRP3 dan Kepadatan Kolagen

Variabel	Kelompok	Rerata ± SD	Min	Maks
Kadar NLRP3 (ng/mL)	KN	1,187 ± 0,179	1,091	1,547
	P1	1,023 ± 0,035	0,995	1,091
	P2	1,119 ± 0,035	1,067	1,163
	P3	0,994 ± 0,026	0,970	1,043
Kepadatan Kolagen (%)	KN	60,93 ± 3,17	56,27	64,73
	P1	69,12 ± 3,07	65,55	73,91
	P2	79,86 ± 2,88	76,68	83,85
	P3	70,86 ± 3,11	66,69	74,22

KN: kontrol negatif; P1: krim 2,5%; P2: krim 5%; P3: krim 10%; SD: standar deviasi

Uji Normalitas dan Homogenitas

Hasil uji Shapiro–Wilk pada Tabel 3. menunjukkan bahwa kadar NLRP3 tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), sedangkan data kepadatan kolagen pada seluruh kelompok berdistribusi normal ($p > 0,05$).

Tabel 3. Uji Normalitas Kadar NLRP3 dan Kepadatan Kolagen

Variabel	Kelompok	n	Statistik Shapiro-Wilk	*p*-value	Interpretasi
Kadar NLRP3 (ng/mL)	KN	6	0,618	<0,001	Tidak normal
	P1	6	0,751	0,020	Tidak normal
	P2	6	0,958	0,804	Normal
	P3	6	0,814	0,078	Normal
Kepadatan kolagen (%)	KN	6	0,972	0,907	Normal
	P1	6	0,962	0,832	Normal
	P2	6	0,931	0,588	Normal
	P3	6	0,891	0,321	Normal

p-value: taraf signifikansi

Uji homogenitas Levene pada Tabel 4. menunjukkan bahwa data NLRP3 tidak homogen ($p = 0,030$), sedangkan data kepadatan kolagen homogen ($p = 0,999$).

Tabel 4. Uji Homogenitas Kadar NLRP3 dan Kepadatan Kolagen

Variabel	Levene Statistic	*p*-value	Interpretasi
Kadar NLRP3	3,658	0,030	Tidak homogen
Kepadatan kolagen	0,008	0,999	Homogen

Komparasi Kadar NLRP3 antar Kelompok

Uji Kruskal–Wallis pada Tabel 5. menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar NLRP3 antar kelompok ($H=17,273$; $p<0,001$). Uji post hoc Mann–Whitney U dengan koreksi Bonferroni pada Tabel 6. menunjukkan bahwa kadar NLRP3 pada kelompok P1 dan P3 lebih rendah secara bermakna dibandingkan kontrol ($p=0,004$ dan $p=0,002$), sedangkan kelompok P2 tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kontrol ($p=0,818$).

Tabel 5. Uji Kruskal-Wallis Kadar NLRP3 antar Kelompok

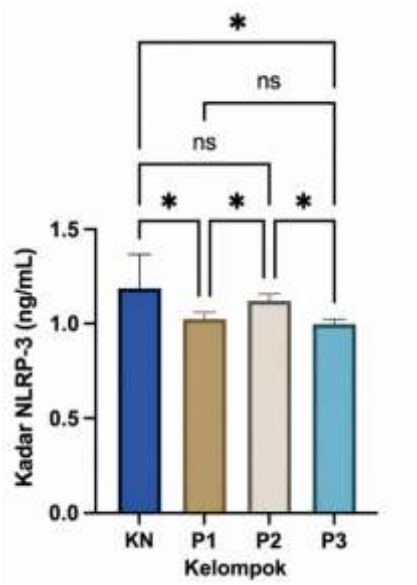
Kruskal-Wallis H	df	Asymp. Sig.
17,273	3	<0,001

Tabel 6. Uji Post Hoc Mann-Whitney U Kadar NLRP3 antar Kelompok

Perbandingan	Mann-Whitney U	p-value	Interpretasi
KN vs P1	1,000	0,004*	Berbeda bermakna
KN vs P2	16,500	0,818	Tidak berbeda bermakna
KN vs P3	0,000	0,002*	Berbeda bermakna
P1 vs P2	1,500	0,004*	Berbeda bermakna
P1 vs P3	8,000	0,132	Tidak berbeda bermakna
P2 vs P3	0,000	0,002*	Berbeda bermakna

*Signifikan $p < 0,0083$ (setelah koreksi Bonferroni)

Perbedaan rerata kadar NLRP3 antar kelompok penelitian ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik Perbedaan Kadar NLRP3 antar Kelompok

Berdasarkan Gambar 1. kelompok kontrol negatif (KN) memiliki rerata kadar NLRP3 tertinggi, sedangkan kelompok P3 memiliki rerata kadar NLRP3 terendah. Selain itu, hasil uji lanjut menunjukkan bahwa kelompok KN berbeda bermakna dengan kelompok P1 ($p < 0,05$) dan P3 ($p < 0,05$), tetapi tidak berbeda bermakna dengan kelompok P2 ($p > 0,05$). Kelompok P1 berbeda bermakna dengan kelompok P2, tetapi tidak berbeda bermakna dengan kelompok P3. Kelompok P2 berbeda bermakna dengan kelompok P3.

Komparasi Kepadatan Kolagen antar Kelompok

Uji One-Way ANOVA pada Tabel 7. menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kepadatan kolagen antar kelompok ($F=38,543$; $p<0,001$). Uji post hoc Tukey HSD pada Tabel 8. menunjukkan bahwa kepadatan kolagen pada kelompok P1, P2, dan P3 lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kontrol (semua $p<0,001$). Peningkatan kepadatan kolagen tertinggi ditemukan pada kelompok P2 (5%), dan tidak terdapat perbedaan bermakna antara P1 dan P3 ($p=0,760$).

Tabel 7. Uji One Way ANOVA Kepadatan Kolagen antar Kelompok

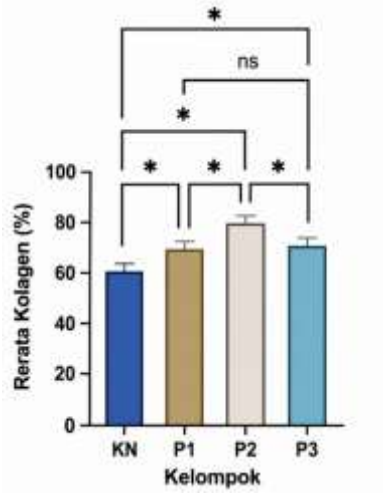
Sumber Variasi	Sum of Squares	Df	F	Sig.
Between Groups	1084,315	3	38,543	<0,001
Within Groups	187,550	20		
Total	1271,866	23		

Tabel 8. Uji Post Hoc Tukey HSD Kepadatan Kolagen antar Kelompok

(I)	(J)	Perbedaan Rerata (I-J)	p-value	Interpretasi
KN	P1	-8,190*	<0,001	Bermakna
KN	P2	-18,923*	<0,001	Bermakna
KN	P3	-9,928*	<0,001	Bermakna
P1	P2	-10,733*	<0,001	Bermakna
P1	P3	-1,738	0,760	Tidak bermakna
P2	P3	8,995*	<0,001	Bermakna

*Signifikan p < 0,05

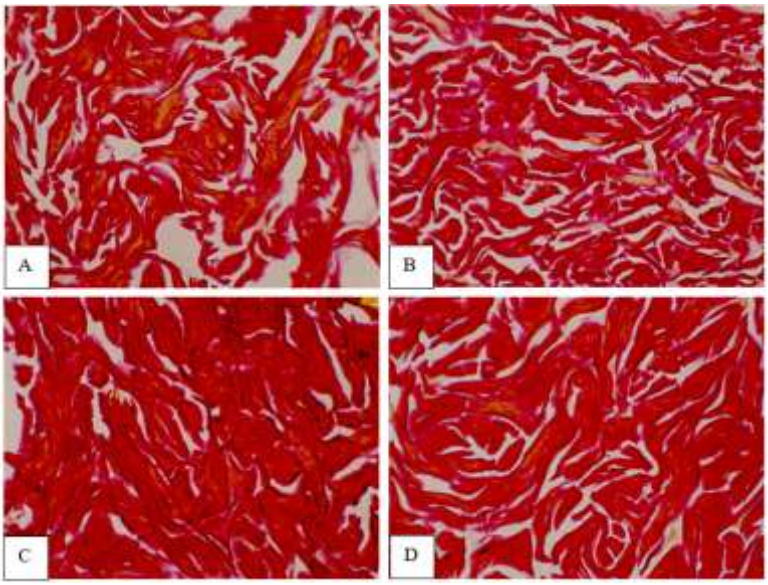
Perbedaan rerata kadar NLRP3 antar kelompok penelitian disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Grafik Perbedaan Kepadatan Kolagen antar Kelompok

Berdasarkan Gambar 2. kelompok KN menunjukkan rerata kepadatan kolagen terendah dibandingkan seluruh kelompok perlakuan. Kelompok P2 memiliki rerata kepadatn kolagen tertinggi, diikuti oleh kelompok P3 dan P1. Analisis lanjutan menunjukkan bahwa kelompok KN berbeda bermakna dengan kelompok P1, P2, dan P3. Selain itu, kelompok P2 juga berbeda bermakna dengan kelompok P1. Sebaliknya, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P1 dan P3.

Gambaran histopatologis kepadatan kolagen dermis kulit tikus Wistar jantan model *photoaging* dengan pewarnaan Picrosirius Red (pembesaran 400x) disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Gambaran histopatologi kepadatan kolagen dermis kulit tikus Wistar jantan model photoaging dengan pewarnaan Picrosirius Red (400×).

Keterangan:

Preparat jaringan kulit diwarnai menggunakan Picrosirius red dan diamati pada pembesaran 400×.

(A) Kelompok kontrol negatif (KN) dengan rerata kepadatan kolagen 57,05%
(B) Kelompok P1 (krim hidrosol buah markisa 2,5%) dengan rerata kepadatan kolagen 71,92%
(C) Kelompok P2 (krim hidrosol buah markisa 5%) dengan rerata kepadatan kolagen 88,45%
(D) Kelompok P3 (krim hidrosol buah markisa 10%) dengan rerata kepadatan kolagen 78,74%

Serabut kolagen tampak berwarna merah, semakin intens dan padat warna merah menunjukkan kepadatan kolagen yang semakin tinggi.

Berdasarkan Gambar 3. kelompok kontrol negatif (KN) menunjukkan susunan serabut kolagen yang tampak renggang dengan rerata kepadatan kolagen paling rendah. Sebaliknya, kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 menunjukkan serabut kolagen berwarna merah yang tampak lebih padat dan tersusun rapat pada pewarnaan Picrosirius Red, dengan kepadatan kolagen tertinggi ditemukan pada kelompok P2.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian krim hidrosol buah markisa berpengaruh terhadap kulit tikus Wistar jantan yang dipapar sinar UVB, yang ditandai dengan penurunan kadar NLRP3 dan peningkatan kepadatan kolagen dermis. Kelompok kontrol menunjukkan kadar NLRP3 tertinggi disertai kepadatan kolagen terendah, sedangkan seluruh kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan pada kedua parameter tersebut. Temuan ini mendukung kerangka berpikir bahwa paparan UVB menginduksi respons inflamasi melalui aktivasi inflammasom NLRP3 disertai degradasi kolagen, sedangkan pemberian krim hidrosol buah markisa mampu menekan inflamasi sekaligus mempertahankan kepadatan kolagen dermis.

Aktivitas Antioksidan Hidrosol Buah Markisa

Hasil uji DPPH menunjukkan bahwa hidrosol buah markisa memiliki aktivitas antioksidan kategori sedang (IC50 = 123,7 ppm). Aktivitas antioksidan sedang ini diduga berkaitan dengan karakteristik proses destilasi uap air, yang menghasilkan hidrosol berupa fraksi larut air (asam fenolik, alkohol monoterpen) dengan kandungan senyawa fenolik nonvolatil yang relatif lebih rendah dibandingkan ekstrak pelarut organik (Almeida et al., 2024; Bezek et al., 2022; Xin et al., 2023). Meskipun demikian, kapasitas antioksidan yang lebih rendah tidak berarti hidrosol kehilangan aktivitas biologisnya, karena senyawa fenolik yang masih terkandung di dalamnya tetap mampu menekan pembentukan ROS dan mengaktivasi jalur Nrf2 (Merecz-Sadowska et al., 2021).

Hidrosol tetap dipilih sebagai bahan aktif dalam penelitian ini karena keunggulannya dari aspek keamanan (bebas residu pelarut organik), kemudahan formulasi sebagai fase air pada krim tipe *oil-in-water*, serta keberlanjutan proses produksi yang mendukung prinsip *green chemistry* dan *waste valorization* (Aćimović et al., 2020; Tavares et al., 2022; Almeida et al., 2024).

Pengaruh Krim Hidrosol Buah Markisa terhadap Kadar NLRP3

Penelitian ini menunjukkan bahwa krim hidrosol buah markisa konsentrasi 2,5% dan 10% mampu menurunkan kadar NLRP3 secara bermakna pada kulit tikus Wistar model *photoaging*. Penurunan ini diduga berkaitan dengan kandungan senyawa fenolik yang menangkap radikal bebas dan menurunkan pembentukan ROS akibat paparan UVB (Merecz-Sadowska et al., 2021), sehingga menghambat aktivasi NF-κB, menurunkan ekspresi NLRP3,

pro-kaspase-1, pro-IL-1β, dan pro-IL-18, serta menekan pembentukan inflammasom aktif (Paik et al., 2021; Swanson et al., 2019).

Hasil ini sejalan dengan Yao et al. (2023) yang menunjukkan bahwa senyawa fenolik buah markisa menurunkan ekspresi NLRP3, kaspase-1, IL-1β, IL-18, dan gasdermin D secara in vivo maupun in vitro. Domiciano et al. (2017) juga melaporkan bahwa senyawa fenolik dapat menghambat oligomerisasi ASC sehingga mencegah pembentukan kompleks NLRP3–ASC–pro-kaspase-1 dan menurunkan sekresi IL-1β seiring peningkatan dosis, sedangkan Khanna et al. (2025) menunjukkan modulasi jalur TXNIP/NLRP3, SIRT1, Nrf2, dan NF-κB oleh senyawa fenolik yang menghambat fase *priming* inflammasom.

Menariknya, kelompok P2 (5%) tidak menunjukkan penurunan NLRP3 yang bermakna meskipun secara deskriptif kadarnya lebih rendah dari kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa respons NLRP3 terhadap peningkatan konsentrasi hidrosol tidak mengikuti pola dosis-respons yang linier. Selain itu bisa dipengaruhi oleh variasi biologis antar hewan coba, penetrasi sediaan topikal, maupun interaksi antarsenyawa fitokimia dalam hidrosol (Perrone & D'Angelo, 2025; Caesar & Cech, 2019). Selain itu, kadar NLRP3 yang diukur merupakan protein total, bukan aktivitas inflammasom secara keseluruhan, yang juga dipengaruhi oleh oligomerisasi ASC, aktivasi kaspase-1, dan pyroptosis yang tidak diukur dalam penelitian ini (Swanson et al., 2019; Paik et al., 2021). Oleh karena itu, variasi respons NLRP3 pada berbagai konsentrasi menunjukkan bahwa efek hidrosol buah markisa terhadap inflamasi kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai mekanisme biologis.

Pengaruh Krim Hidrosol Buah Markisa terhadap Kepadatan Kolagen

Seluruh konsentrasi krim hidrosol buah markisa meningkatkan kepadatan kolagen secara bermakna dibandingkan kontrol, dengan peningkatan tertinggi pada konsentrasi 5% (P2). Pada photoaging, paparan UVB memicu aktivasi jalur MAPK (ERK, JNK, p38) yang meningkatkan faktor transkripsi AP-1, menekan sintesis prokolagen, dan meningkatkan ekspresi MMP-1, MMP-3, dan MMP-13 yang mendegradasi kolagen tipe I dan III (Feng et al., 2024).

Peningkatan kolagen pada kelompok perlakuan dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Pertama, kandungan antioksidan hidrosol markisa menurunkan ROS sehingga menghambat aktivasi MAPK/AP-1 dan menekan ekspresi MMP. Kedua, aktivasi jalur Nrf2 meningkatkan kapasitas antioksidan seluler (Merecz-Sadowska et al., 2021). Ketiga, peningkatan kolagen mungkin melibatkan aktivasi fibroblas dermal melalui jalur TGF-β/Smad yang berdasarkan penelitian oleh Matsui et al. (2010) melaporkan bahwa senyawa fenolik dari biji markisa dapat meningkatkan sintesis prokolagen tipe I melalui aktivasi jalur ini. Hasil penelitian ini juga selaras dengan review oleh Kunsorn et al. (2024) yang melaporkan bahwa senyawa fenolik pada ekstrak buah markisa mampu menurunkan oksidan seluler, sel senesens, dan produksi MMP-1 pada kondisi yang diinduksi UVB, serta meningkatkan ekspresi SIRT1, dan penelitian oleh Gupta et al. (2022) yang menunjukkan peningkatan hidroksiprolin kulit sebagai indikator sintesis kolagen pada model yang mendapat perlakuan *Passiflora edulis*.

Menariknya, kelompok P2 (5%) menghasilkan kepadatan kolagen tertinggi, sedangkan peningkatan konsentrasi menjadi 10% tidak memberikan peningkatan lebih lanjut. Fenomena ini mengindikasikan bahwa hubungan antara konsentrasi senyawa fitokimia dan respons biologis tidak selalu bersifat linier dimana pada konsentrasi tertentu senyawa bioaktif dapat

memberikan efek optimal terhadap aktivitas fibroblas, sedangkan pada konsentrasi lebih tinggi efek tersebut dapat mencapai kondisi jenuh (saturation) atau dipengaruhi keterbatasan penetrasi topikal dan interaksi antarsenyawa bioaktif (Caesar & Cech, 2019).

Ketidaksesuaian antara Kadar NLRP3 dan Kepadatan Kolagen

Fenomena ketidaksesuaian antara kadar NLRP3 dan kepadatan kolagen pada kelompok P2 merupakan temuan yang menarik dimana kelompok ini menunjukkan peningkatan kolagen tertinggi tanpa penurunan NLRP3 yang bermakna, sedangkan kelompok P3 menunjukkan penurunan NLRP3 bermakna namun peningkatan kolagennya tidak melebihi P2. Hal ini mengindikasikan bahwa hubungan antara inflamasi yang dimediasi NLRP3 dan remodeling kolagen tidak selalu berlangsung secara linier dan kemungkinan dipengaruhi oleh mekanisme biologis yang berbeda (Swanson et al., 2019; Cavinato & Jansen-Dürr, 2017).

Kemungkinan penjelasan meliputi: (1) kadar NLRP3 merupakan biomarker molekuler yang dinamis dan dapat berubah mengikuti fase aktivasi maupun resolusi inflamasi, sedangkan kepadatan kolagen mencerminkan hasil akhir remodeling matriks ekstraseluler yang berlangsung lebih lambat, sehingga kedua parameter tidak selalu berubah bersamaan pada satu titik waktu pengukuran (Cavinato & Jansen-Dürr, 2017; Tracy et al., 2016); (2) peningkatan kolagen pada P2 mungkin turut dipengaruhi jalur molekuler lain seperti TGF-β/Smad, SIRT1, dan EGFR yang berperan dalam regenerasi jaringan (Merecz-Sadowska et al., 2021; Matsui et al., 2010; Kunsorn et al., 2024); (3) keterbatasan pengukuran NLRP3 total yang tidak mencerminkan aktivitas inflammasom *downstream* (oligomerisasi ASC, aktivasi kaspase-1, pyroptosis) (Paik et al., 2021); dan (4) hidrosol merupakan campuran kompleks berbagai metabolit sekunder yang dapat berinteraksi secara sinergis, aditif, maupun antagonis sehingga menghasilkan respons biologis yang berbeda pada setiap parameter yang diamati (Caesar & Cech, 2019).

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, hanya kadar NLRP3 dan kepadatan kolagen yang dievaluasi, sehingga biomarker lain pada jalur inflamasi dan remodeling matriks ekstraseluler (ROS, ASC, kaspase-1 aktif, MMP-1, TGF-β/Smad, Nrf2, SIRT1) belum dapat dijelaskan. Kedua, pengukuran hanya dilakukan pada satu titik waktu, sehingga dinamika perubahan kadar NLRP3 dan kepadatan kolagen selama proses *photoaging* belum tergambarkan. Ketiga, analisis fitokimia kuantitatif terhadap hidrosol belum dilakukan sehingga kontribusi masing-masing senyawa aktif belum dapat dipastikan. Keempat, penelitian ini tidak menyertakan kelompok kontrol normal tanpa paparan UVB sebagai pembanding fisiologis *baseline*.

KESIMPULAN

Krim hidrosol buah markisa (*Passiflora edulis*) konsentrasi 2,5% dan 10% menurunkan kadar NLRP3 secara bermakna, sedangkan konsentrasi 5% tidak menunjukkan penurunan yang bermakna, dibandingkan kelompok kontrol negatif pada kulit tikus Wistar jantan model *photoaging*. Seluruh konsentrasi krim (2,5%, 5%, dan 10%) meningkatkan kepadatan kolagen dermis secara bermakna dibandingkan kontrol, dengan peningkatan tertinggi pada konsentrasi 5%. Temuan ini menunjukkan bahwa krim hidrosol buah markisa berpotensi dikembangkan sebagai agen anti-*photoaging* berbasis bahan alam melalui mekanisme penurunan inflamasi dan peningkatan sintesis kolagen, meskipun hubungan dosis-respons pada kedua parameter

tersebut belum bersifat linier. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengonfirmasi mekanisme molekuler yang lebih lengkap (ROS, ASC, kaspase-1, TGF-β/Smad, Nrf2, SIRT1), melakukan penilaian pada beberapa titik waktu, mengoptimalkan konsentrasi terhadap parameter inflamasi, serta menyertakan kelompok kontrol normal untuk menilai efektivitasnya secara lebih komprehensif.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga pemerintah, swasta, maupun organisasi lainnya.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian, penulisan, maupun publikasi artikel ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi dalam penyusunan artikel ini. Penulis 1 (Busra Ayik Aldila) berperan dalam konseptualisasi penelitian, berperan dalam pengumpulan dan analisis data, berperan dalam interpretasi hasil dan penyusunan naskah, sedangkan penulis lainnya berkontribusi dalam peninjauan, penyuntingan, dan persetujuan akhir naskah.

PERNYATAAN PENGGUNAAN KECERDASAN ARTIFISIAL GENERATIF

Penulis menyatakan bahwa tidak menggunakan kecerdasan artifisial generatif dalam penyusunan artikel ini.

REFERENSI

Aćimović, M., Tešević, V., Smiljanić, K. T., Cvetković, M., Stanković, J., Kiprovski, B., & Sikora, V. (2020). Hydrolates: By-products of essential oil distillation: Chemical composition, biological activity and potential uses. *Advanced Technologies*, *9*(2), 54–70.

Almeida, H. H. S., Fernandes, I. P., Amaral, J. S., Rodrigues, A. E., & Barreiro, M.-F. (2024). Unlocking the Potential of Hydrosols: Transforming Essential Oil Byproducts into Valuable Resources. Molecules, 29(19), 4660.

Ansary, T. M., Hossain, M. R., Kamiya, K., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2021). Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. International Journal of Molecular Sciences, 22(8).

Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M. (2017). Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. The Malaysian Journal of Medical Sciences, 24(5), 101–105.

Bezek, K., Kramberger, K., & Barlič-Maganja, D. (2022). Antioxidant and Antimicrobial Properties of Helichrysum italicum (Roth) G. Don Hydrosol. Antibiotics, 11(8), 1017.

Bosch, R., Philips, N., Suárez-Pérez, J. A., Juarranz, A., Devmurari, A., Chalensouk-Khaosaat, J., & González, S. (2015). Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. Antioxidants, 4(2), 248–268.

Caesar, L. K., & Cech, N. B. (2019). Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2. Natural Product Reports, 36(6), 869–888.

Cavinato, M., & Jansen-Dürr, P. (2017). Molecular mechanisms of UVB-induced senescence of dermal fibroblasts and its relevance for photoaging of the human skin. Experimental Gerontology, 94, 78–82.

Chaudhary, M., Khan, A., & Gupta, M. (2019). Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. Current Aging Science, 13(1), 22–30.

Chen, M.-S., Lin, C.-Y., Chiu, Y.-H., Chen, C.-P., Tsai, P.-J., & Wang, H.-S. (2018). IL-1β-Induced Matrix Metalloprotease-1 Promotes Mesenchymal Stem Cell Migration via PAR1 and G-Protein-Coupled Signaling Pathway. Stem Cells International, 2018, 1–11.

Chen, X., Yang, C., & Jiang, G. (2021). Research progress on skin photoaging and oxidative stress. Advances in Dermatology and Allergology, 38(6), 931–936.

Ciążyńska, M., Bednarski, I. A., Wódz, K., Narbutt, J., & Lesiak, A. (2020). NLRP1 and NLRP3 inflammasomes as a new approach to skin carcinogenesis (Review). Oncology Letters, 19(3), 1649–1656.

Domiciano, T. P., Wakita, D., Jones, H. D., Crother, T. R., Verri, W. A., Arditi, M., & Shimada, K. (2017). Quercetin Inhibits Inflammasome Activation by Interfering with ASC Oligomerization and Prevents Interleukin-1 Mediated Mouse Vasculitis. Scientific Reports, 7(1), 41539.

Draelos, Z. D. (2019). Cosmeceuticals. Dermatologic Clinics, 37(1), 107–115.

Dumaria, C. H., Wiraguna, A., & Pangkahila, W. (2018). Krim ekstrak buah merah (Pandanus conoideus) 10% sama efektifnya dengan krim hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmut (Cavia porcellus) yang dipapar sinar ultraviolet B. Intisari Sains Medis.

Fadrijanto, A. N., Wiraguna, A. A. G. P., & Pangkahila, W. I. (2023). The Administration of 15% Sensitive Plant (Mimosa pudica) Leaf Extract Cream Inhibited the Increasing of Tyrosinase Enzyme and the Amount of Melanin in Male Guinea Pig (Cavia porcellus) Skin Exposed to Ultraviolet B. International Journal of Scientific Advances, 4(3).

Feng, C., Chen, X., Yin, X., Jiang, Y., & Zhao, C. (2024). Matrix Metalloproteinases on Skin Photoaging. Journal of Cosmetic Dermatology, 23(12), 3847–3862.

Fernandez-Flores, A., & Saeb-Lima, M. (2019). Histopathology of Cutaneous Aging. The American Journal of Dermatopathology, 41(7), 469–479.

Gromkowska-Kępka, K. J., Puścion-Jakubik, A., Markiewicz-Żukowska, R., & Socha, K. (2021). The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging – review of in vitro studies. Journal of Cosmetic Dermatology, 20(11), 3427–3431.

Gupta, P., Singh, A., Singh, N., Ali, F., Tyagi, A., & Shanmugam, S. K. (2022). Healing Potential of Propolis Extract-Passiflora edulis Seed Oil Emulgel Against Excisional Wound: Biochemical, Histopathological, and Cytokines Level Evidence. Assay and Drug Development Technologies, 20(7), 300–316.

Kawakami, S., Morinaga, M., Tsukamoto-Sen, S., Mori, S., Matsui, Y., & Kawama, T. (2021). Constituent Characteristics and Functional Properties of Passion Fruit Seed Extract. Life, 12(1), 38.

Khanna, S., Kumar, S., Sharma, P., Daksh, R., Nandakumar, K., & Shenoy, R. R. (2025). Flavonoids regulating NLRP3 inflammasome: a promising approach in alleviating diabetic peripheral neuropathy. Inflammopharmacology, 33(5), 2231–2262.

Kunsorn, P., Payuhakrit, W., Petit, V., Larue, L., Champakam, S., & Suwannalert, P. (2024). Skin anti-aging and wound healing effects of a passion fruit seed extract rich in piceatannol. Nutrition and Healthy Aging, 9(1), 101–112.

Leary, S. L. . (2020). AVMA guidelines for the euthanasia of animals : 2020 edition. American Veterinary Medical Association.

Maruki-Uchida, H., Kurita, I., Sugiyama, K., Sai, M., Maeda, K., & Ito, T. (2013). The Protective Effects of Piceatannol from Passion Fruit (Passiflora edulis) Seeds in UVB-Irradiated Keratinocytes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 36(5).

Matsui, Y., Sugiyama, K., Kamei, M., Takahashi, T., Suzuki, T., Katagata, Y., & Ito, T. (2010). Extract of Passion Fruit (Passiflora edulis) Seed Containing High Amounts of Piceatannol Inhibits Melanogenesis and Promotes Collagen Synthesis. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58(20), 11112–11118.

Merecz-Sadowska, A., Sitarek, P., Kucharska, E., Kowalczyk, T., Zajdel, K., Cegliński, T., & Zajdel, R. (2021). Antioxidant Properties of Plant-Derived Phenolic Compounds and Their Effect on Skin Fibroblast Cells. Antioxidants, 10(5), 726.

National Research Council. (2011). Guide for the care and use of laboratory animals (8th ed.). National Academies Press.

Paik, S., Kim, J. K., Silwal, P., Sasakawa, C., & Chung, D. H. (2021). An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. Cellular & Molecular Immunology, 18, 1141–1160.

Patel, K. P., & Maheshwari, R. A. (2024). Passiflora edulis: A Bioactive Bounty – A Comprehensive Review. Journal of Natural Remedies, 24, 1203–1210.

Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 Tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional. (2023).

Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., … Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. BMC Veterinary Research, 16(1), 242.

Perrone, P., & D'Angelo, S. (2025). Hormesis and health: molecular mechanisms and the key role of polyphenols. Food Chemistry Advances, 7, 101030.

Rattanawiwatpong, P., Wanitphakdeedecha, R., Bumrungpert, A., & Maiprasert, M. (2020). Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial. Journal of Cosmetic Dermatology, 19(3), 671–676.

Swanson, K. V., Deng, M., & Ting, J. P. Y. (2019). The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nature Reviews Immunology, 19, 477–489.

Tavares, C. S., Gameiro, J. A., Roseiro, L. B., & Figueiredo, A. C. (2022). Hydrolates: a review on their volatiles composition, biological properties and potential uses. Phytochemistry Reviews, 21(5), 1661–1737.

Tracy, L. E., Minasian, R. A., & Caterson, E. J. (2016). Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. Advances in Wound Care, 5(3), 119–136.

Triangga Apsari, K. J., Dewi Ratnayanti, I. G. A., Arijana, I. G. K. N., & Sugiritama, I. W. (2020). Topical application of purple cabbage (Brassica oleracea L. var. capitata f. rubra) ethanol cream extract of dermic collagen on male Wistar rats (Rattus norvegicus) exposed to ultraviolet B. Intisari Sains Medis, 11(1), 253–258.

Wang, Z., Zhang, S., Xiao, Y., Zhang, W., Wu, S., Qin, T., Yue, Y., Qian, W., & Li, L. (2020). NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020.

Xin, Z., Wang, W., Yang, W., Li, Y., Niu, L., & Zhang, Y. (2023). Investigation of Volatile Components and Assessment of Antioxidant Potential in Seven Lamiaceae Plant Hydrosols. Molecules, 29(1), 145.

Yao, L., Cai, H., Fang, Q., Liu, D., Zhan, M., Chen, L., & Du, J. (2023). Piceatannol alleviates liver ischaemia/reperfusion injury by inhibiting TLR4/NF-κB/NLRP3 in hepatic macrophages. European Journal of Pharmacology, 960, 176149.