KENANGA : *Journal of Biological Sciences and Applied Biology*
Vol. 6, No. 2, October 2026, pp. 136-147
P-ISSN: 2797-3166 | E-ISSN: 2776-9216
DOI: 10.22373/kenanga.v6i5.10014

Penurunan Interleukin-17 (IL-17) oleh Ekstrak Bunga Pepaya Jantan (*Carica papaya* L.) pada Artritis Autoimun Eksperimental: Potensi Imunomodulator yang Menargetkan Peradangan yang Dimediasi oleh Sel Th17

Suppression of Interleukin-17 (IL-17) by Extract of Male Papaya Flowers (*Carica Papaya* L.) in Experimental Autoimmune Arthritis: Immunomodulatory Potential Targeting Th17-Mediated Inflammation

Lisa Savitri[1*], Kharisul Ihsan[2], and Rochmad Krissanjaya[1]
[1]*Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri, Kediri, Jawa Timur, Indonesia.*
[2]*Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Strada Indonesia, Kediri, Jawa Timur, Indonesia.*
**Corresponding Author Email : lisasavitri@unik-kediri.ac.id*

ARTICLE HISTORY
Received : 21 May 2026
Revised : 21 June 2026
Accepted : 16 July 2026
Published: 31 October 2026

COPYRIGHT & LICENSE
Copyright © 2026 by the Authors.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-SA 4.0).

ABSTRACT
Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by persistent joint inflammation resulting from dysregulation of T helper 17 (Th17) cell responses and increased production of interleukin-17 (IL-17). This study aimed to evaluate the immunomodulatory effects of the ethanolic extract of male papaya (*Carica papaya* L.) flowers on IL-17 levels in an experimental autoimmune arthritis model. A randomized controlled post-test-only design was employed using 30 male Wistar rats induced with Complete Freund's Adjuvant (CFA). The animals were randomly assigned into five groups (n = 6 per group): normal control, arthritis control, male papaya flower extract at 100 mg/kg body weight (BW), male papaya flower extract at 200 mg/kg BW, and a methotrexate-treated group. Treatments were administered orally once daily for 21 consecutive days. Serum IL-17 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), while histopathological changes in the joint tissues were evaluated using hematoxylin and eosin (H&E) staining. The results demonstrated a significant increase in serum IL-17 levels in the arthritis control group compared with the normal control group ($p < 0.001$). Administration of the male papaya flower extract significantly reduced IL-17 levels in a dose-dependent manner, with the higher dose producing effects comparable to those of methotrexate. Histopathological analysis also revealed reduced synovial inflammation and cartilage damage in the treatment groups. These findings suggest that the ethanolic extract of male papaya flowers possesses immunomodulatory potential by suppressing the IL-17-mediated inflammatory pathway in experimental autoimmune arthritis.

Keywords: *C. papaya* L.; interleukin-17; immunomodulation; male papaya flower; rheumatoid arthritis.

ABSTRAK
Artritis reumatoid merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh peradangan sendi persisten akibat disregulasi respons T helper 17 (Th17) dan peningkatan produksi interleukin-17 (IL-17). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek imunomodulator ekstrak etanol bunga jantan pepaya (*C. papaya* L.) terhadap kadar IL-17 pada model artritis autoimun eksperimental. Penelitian menggunakan desain *randomized controlled post-test only* pada 30 ekor tikus Wistar jantan yang diinduksi dengan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA). Hewan uji dibagi menjadi lima kelompok (n = 6 per kelompok): kontrol normal, kontrol artritis, ekstrak bunga pepaya 100 mg/kgBB, ekstrak 200 mg/kgBB, dan kelompok metotreksat. Pemberian perlakuan dilakukan secara oral selama 21 hari. Kadar IL-17 serum diukur menggunakan metode ELISA, sedangkan perubahan histopatologi jaringan sendi dianalisis dengan pewarnaan hematoksilin-eosin. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan signifikan kadar IL-17 pada kelompok kontrol artritis dibandingkan kontrol normal ($p < 0,001$). Pemberian ekstrak bunga pepaya jantan menurunkan kadar IL-17 secara bermakna dan bergantung dosis, dengan dosis tertinggi menunjukkan efek yang sebanding dengan

metotreksat. Analisis histopatologi juga menunjukkan penurunan inflamasi sinovial dan kerusakan tulang rawan pada kelompok perlakuan. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak bunga pepaya jantan memiliki potensi imunomodulator dengan menekan jalur inflamasi yang dimediasi IL-17 pada artritis autoimun.

Kata kunci: artritis reumatoid; *C. papaya* L.; interleukin-17; imunomodulator; buna jantan papaya.

PENDAHULUAN

Artritis reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh peradangan sinovial yang persisten, kerusakan tulang rawan, dan kerusakan sendi progresif (Smolen et al., 2023). Salah satu faktor imunologis utama yang mendorong perkembangan RA adalah ketidakseimbangan antara sel T helper 17 (Th17) yang bersifat proinflamasi dan sel T regulator (Treg), di mana aktivitas Th17 yang berlebihan menyebabkan peningkatan sekresi Interleukin-17 (IL-17), yaitu sitokin yang berperan penting dalam mempertahankan inflamasi sinovial, merangsang osteoklastogenesis, serta berkontribusi terhadap kerusakan tulang rawan dan tulang pada RA (McInnes & Schett, 2023; Gaffen, 2009).

Bukti terbaru menunjukkan bahwa IL-17 memainkan peran sentral dalam memperkuat rangkaian respons inflamasi pada artritis autoimun dengan merangsang produksi TNF-α, IL-6, dan enzim perusak matriks pada jaringan sinovial (Joveini et al., 2024). Oleh karena itu, penghambatan IL-17 telah muncul sebagai strategi terapi yang menjanjikan dalam model artritis eksperimental (Gholijani et al., 2024).

Meskipun telah terjadi kemajuan dalam terapi biologis yang menargetkan IL-17 dan sitokin terkait lainnya, pengobatan RA saat ini masih memiliki keterbatasan berupa biaya yang tinggi, efek samping, dan belum mampu mencapai remisi penyakit secara menyeluruh. Selain itu, imunosupresi jangka panjang meningkatkan risiko infeksi dan komplikasi sistemik. Oleh karena itu, pengembangan imunomodulator berbasis tanaman yang lebih aman dan mampu mengatur produksi IL-17 sangat diperlukan.

Produk alami dengan aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator semakin banyak dikembangkan sebagai terapi pendamping pada artritis reumatoid karena kemampuannya memodulasi respons imun dengan efek samping yang relatif lebih rendah dibandingkan terapi jangka panjang menggunakan obat sintetik. Berbagai senyawa fitokimia, seperti flavonoid, polifenol, alkaloid, dan terpenoid, telah dilaporkan mampu menghambat diferensiasi sel T helper 17 (Th17), meningkatkan aktivitas sel T regulator (Treg), serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi, termasuk Interleukin-17 (IL-17), pada model artritis eksperimental (Kciuk et al., 2024; Yang et al., 2022). Pada tanaman pepaya (*Carica papaya* L.), sebagian besar penelitian melaporkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator pada daun, buah, maupun biji yang dikaitkan dengan kandungan flavonoid, fenolat, dan papain. Namun, penelitian mengenai bunga jantan pepaya masih sangat terbatas, terutama terkait mekanisme imunomodulasinya pada penyakit autoimun dan pengaruhnya terhadap jalur Th17/IL-17. Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang mengevaluasi efek ekstrak bunga jantan pepaya terhadap regulasi IL-17 pada model artritis autoimun eksperimental. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menyelidiki efek imunomodulator ekstrak bunga jantan pepaya (*C. papaya* L.) terhadap ekspresi IL-17 pada

artritis autoimun eksperimental serta mengevaluasi potensinya sebagai kandidat agen imunomodulator berbasis bahan alam yang menargetkan jalur inflamasi Th17. Kebaruan (*novelty*) penelitian ini terletak pada penggunaan ekstrak bunga jantan pepaya, bagian tanaman yang masih jarang diteliti, serta evaluasi spesifik terhadap modulasi jalur Th17/IL-17 pada model artritis autoimun.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain laboratorium eksperimental dengan rancangan randomized controlled post-test only design untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak bunga pepaya jantan (*C. papaya* L.) terhadap ekspresi IL-17 pada model artritis autoimun eksperimental. Penelitian dilakukan sesuai pedoman etika penelitian hewan berdasarkan prinsip-prinsip *National Research Council* (2011).

Bahan Tanaman dan Identifikasi

Bunga jantan *C. papaya* L. dikumpulkan dari lahan pertanian bersertifikat di Jawa Timur, Indonesia. Identifikasi dan autentikasi tanaman dilakukan di Herbarium Departemen Biologi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia. Spesimen voucher disimpan sesuai prosedur herbarium standar.

Pembuatan Ekstrak Bunga Pepaya Jantan

Bunga pepaya jantan segar dicuci, dikeringanginkan pada suhu ruang (25–28°C) selama 7 hari, kemudian digiling hingga menjadi serbuk halus. Serbuk tersebut kemudian dimaserasi menggunakan etanol 96% (perbandingan 1:10 b/v) selama 72 jam dengan pengadukan berkala. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan dan dikonsentrasikan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C di bawah tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak disimpan pada suhu 4°C hingga digunakan. Metode ini mengikuti prosedur ekstraksi fitokimia standar yang umum digunakan untuk bahan tanaman kaya flavonoid (Harborne, 1998; Azwanida, 2015).

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia kualitatif dilakukan untuk mendeteksi metabolit sekunder yang meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan terpenoid menggunakan metode standar yang dijelaskan oleh Harborne (1998) dan Trease & Evans (2009).

Hewan Percobaan

Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*), berusia 8–10 minggu dengan berat badan 180–220 g, diperoleh dari Laboratorium Hewan Percobaan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia. Hewan diadaptasikan selama 7 hari pada kondisi terkontrol (siklus terang/gelap 12 jam, suhu 22–25°C, pakan pelet standar, dan air minum

ad libitum). Seluruh prosedur penelitian telah mendapat persetujuan dari *Institutional Animal Care and Use Committee* (IACUC).

Induksi Artritis Autoimun Eksperimental

Artritis autoimun eksperimental diinduksi menggunakan Complete Freund's Adjuvant (CFA). Setiap tikus menerima injeksi subkutan sebanyak 0,1 mL CFA yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* yang telah diinaktivasi dengan pemanasan pada pangkal ekor. Metode ini banyak digunakan untuk meniru patologi yang menyerupai artritis reumatoid karena kemampuannya mengaktifkan respons imun bawaan maupun adaptif (Brand et al., 2007; Courbon et al., 2023).

Kelompok Eksperimen

Hewan dibagi secara acak ke dalam lima kelompok (n = 6 per kelompok), yang terdiri atas kelompok kontrol normal tanpa induksi artritis yang diberikan akuades, kelompok kontrol negatif dengan induksi artritis yang hanya diberikan vehikulum, serta tiga kelompok perlakuan dengan artritis terinduksi yang menerima intervensi berbeda. Kelompok perlakuan pertama diberikan ekstrak etanol bunga jantan pepaya (*C. papaya* L.) dengan dosis 100 mg/kg berat badan (BB), sedangkan kelompok perlakuan kedua menerima dosis 200 mg/kg BB. Pemilihan dosis tersebut didasarkan pada penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa ekstrak *C. papaya* L. pada kisaran dosis 100–200 mg/kg BB memiliki aktivitas antiinflamasi yang bermakna pada berbagai model inflamasi dan artritis eksperimental serta menunjukkan profil keamanan yang baik pada hewan coba (Owoyele et al., 2008; Amazu et al., 2010). Penggunaan dua tingkat dosis juga bertujuan untuk mengevaluasi hubungan dosis-respons terhadap efek imunomodulator ekstrak dalam menurunkan kadar IL-17 pada model artritis yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA). Kelompok kontrol positif diberikan metotreksat dosis 0,3 mg/kg BB, yang dipilih berdasarkan penggunaannya sebagai dosis efektif standar pada model artritis terinduksi CFA dalam berbagai penelitian eksperimental sehingga dapat digunakan sebagai pembanding terhadap efek ekstrak tanaman (Boakye-Gyasi et al., 2016). Seluruh perlakuan diberikan secara oral satu kali sehari selama 21 hari setelah induksi artritis.

Pengukuran IL-17

Pada akhir penelitian, sampel darah diambil melalui punksi jantung di bawah anestesi. Serum dipisahkan melalui sentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit. Kadar IL-17 diukur menggunakan kit *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) komersial sesuai petunjuk produsen. Metode ini sesuai dengan protokol kuantifikasi sitokin yang digunakan dalam penelitian artritis (Gabay, 2006; Noack & Miossec, 2017).

Pemeriksaan Histopatologi

Jaringan sendi lutut diambil, difiksasi menggunakan formalin 10%, didekalsifikasi, ditanam dalam parafin, kemudian dipotong dengan ketebalan 5 µm. Preparat diwarnai menggunakan hematoksilin-eosin (H&E) untuk mengevaluasi inflamasi sinovial, erosi tulang rawan, dan pembentukan pannus. Penilaian histopatologi dilakukan berdasarkan sistem skoring artritis yang telah ditetapkan sebelumnya (Bendele, 2001).

Jaringan sendi lutut difiksasi dalam formalin buffer 10%, didekalsifikasi, diproses dengan metode parafin, kemudian dipotong setebal 5 µm dan diwarnai menggunakan H&E. Preparat diamati menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 100× dan 400×.

Penilaian histopatologi dilakukan secara blind oleh dua pengamat independen menggunakan sistem skoring yang dimodifikasi dari Bendele (2001). Parameter yang dinilai meliputi inflamasi sinovial, hiperplasia membran sinovial, pembentukan pannus, dan erosi tulang rawan. Masing-masing parameter diberi skor seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Penilaian Histopatologi Jaringan Sendi Lutut

Skor	Kriteria
0	Tidak terdapat perubahan patologis
1	Perubahan ringan (<25% area jaringan)
2	Perubahan sedang (25–50% area jaringan)
3	Perubahan berat (50–75% area jaringan)
4	Perubahan sangat berat (>75% area jaringan)

Nilai total skor histopatologi diperoleh dengan menjumlahkan skor dari seluruh parameter sehingga setiap sampel memiliki skor total 0–16, dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan derajat kerusakan sendi yang lebih berat.

Analisis Statistik

Data disajikan sebagai rerata ± standar deviasi (SD). Uji normalitas dilakukan menggunakan Shapiro-Wilk, sedangkan homogenitas varians dianalisis menggunakan Levene's *test*. Apabila data berdistribusi normal dan homogen, perbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) yang dilanjutkan dengan uji Tukey HSD. Apabila data tidak memenuhi asumsi normalitas, analisis dilakukan menggunakan Kruskal-Wallis test yang dilanjutkan dengan Dunn's multiple comparison test. Nilai $p < 0,05$ dianggap menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Analisis statistik dilakukan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 24.0.

HASIL DAN DISKUSI

Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Bunga Jantan Pepaya

Skrining fitokimia kualitatif menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga jantan pepaya (*C. papaya* L.) mengandung beberapa metabolit sekunder, yaitu flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan terpenoid. Hasil identifikasi disajikan pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Bunga Jantan Pepaya

Senyawa	Hasil
Flavonoid	+
Alkaloid	+
Tanin	+
Saponin	+
Terpenoid	+

Keterangan: (+) terdeteksi; (−) tidak terdeteksi.

Pengaruh Ekstrak Bunga Pepaya Jantan terhadap Kadar IL-17 Serum

Kadar IL-17 serum menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok setelah 21 hari perlakuan (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar IL-17 Serum pada Kelompok Eksperimen

Kelompok	Perlakuan	Kadar IL-17 (pg/mL, rerata ± SD)
I	Kontrol Normal	18.4 ± 2.1
II	Kontrol Artitis (CFA)	78.6 ± 5.4
III	Ekstrak 100 mg/kg	52.3 ± 4.8
IV	Ekstrak 200 mg/kg	31.7 ± 3.6
V	Methotrexate	28.9 ± 3.2

Kadar IL-17 meningkat secara signifikan pada kelompok kontrol artritis ($p < 0,001$), sedangkan perlakuan dengan ekstrak bunga pepaya menunjukkan penurunan kadar IL-17 secara bermakna dengan pola yang bergantung dosis (*dose-dependent*), di mana penurunan terbesar diamati pada dosis 200 mg/kg BB.

Peningkatan kadar IL-17 pada kelompok artritis mengonfirmasi keberhasilan induksi artritis autoimun menggunakan CFA, sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya inflamasi yang dimediasi oleh Th17 pada model artritis eksperimental (Hashimoto, 2017; Park & Ciofani, 2025).

IL-17 merupakan sitokin efektor utama yang diproduksi oleh sel Th17, yang memperkuat inflamasi sinovial dengan merangsang aktivitas fibroblast-like synoviocytes (FLS), makrofag, dan osteoklas (Lee et al., 2025). Penurunan signifikan IL-17 pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa ekstrak bunga pepaya jantan kemungkinan mampu menekan diferensiasi Th17 atau menghambat jalur pensinyalan STAT3 di tingkat hulu.

Flavonoid dan alkaloid yang terkandung dalam *C. papaya* L. dilaporkan memiliki efek imunomodulator, khususnya melalui penghambatan sitokin proinflamasi dan jalur pensinyalan NF-κB (Liang et al., 2024). Hal ini mendukung hipotesis bahwa ekstrak tersebut berperan sebagai modulator alami IL-17.

Perubahan Histopatologis pada Jaringan Sendi

Pemeriksaan histopatologi sendi lutut menunjukkan perbedaan inflamasi sinovial dan integritas tulang rawan (Tabel 4).

Tabel 4. Skor Histopatologi Kerusakan Sendi

Kelompok	Hiperplasia Sinovial	Erosi Tulang Rawan	Skor Inflamasi
I	0	0	0
II	3	3	9
III	2	2	6
IV	1	1	3
V	1	1	2

Hewan pada kelompok kontrol artritis menunjukkan pembentukan pannus yang berat, degradasi tulang rawan, dan infiltrasi sel inflamasi. Perubahan patologis ini menurun secara signifikan pada kelompok yang mendapat ekstrak, terutama pada dosis yang lebih tinggi.

Temuan histologis ini sejalan dengan penurunan kadar IL-17 yang diamati pada kelompok perlakuan. Perbaikan gambaran histopatologi yang disertai penurunan kadar IL-17 mengindikasikan bahwa ekstrak bunga jantan pepaya berpotensi menekan respons inflamasi pada artritis autoimun. IL-17 diketahui berperan dalam mengaktivasi fibroblas sinovial, meningkatkan infiltrasi neutrofil, dan merangsang diferensiasi osteoklas yang menyebabkan kerusakan sendi progresif (Gabay, 2006; Noack & Miossec, 2017).

Bukti terbaru menunjukkan bahwa jalur pensinyalan IL-17 mendorong proliferasi fibroblast-like synoviocytes (FLS) dan degradasi tulang rawan melalui induksi matrix metalloproteinases (MMPs) dan sitokin proinflamasi (Lee et al., 2025).

Perbaikan struktur jaringan sendi pada kelompok yang mendapat ekstrak menunjukkan bahwa ekstrak bunga pepaya jantan kemungkinan menghambat jalur hilir (*downstream pathways*) yang dimediasi IL-17 sehingga menurunkan rangkaian inflamasi dan kerusakan jaringan. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa ekstrak tanaman alami dapat memodulasi sumbu IL-17/IL-17R pada model artritis reumatoid (Liang et al., 2024).

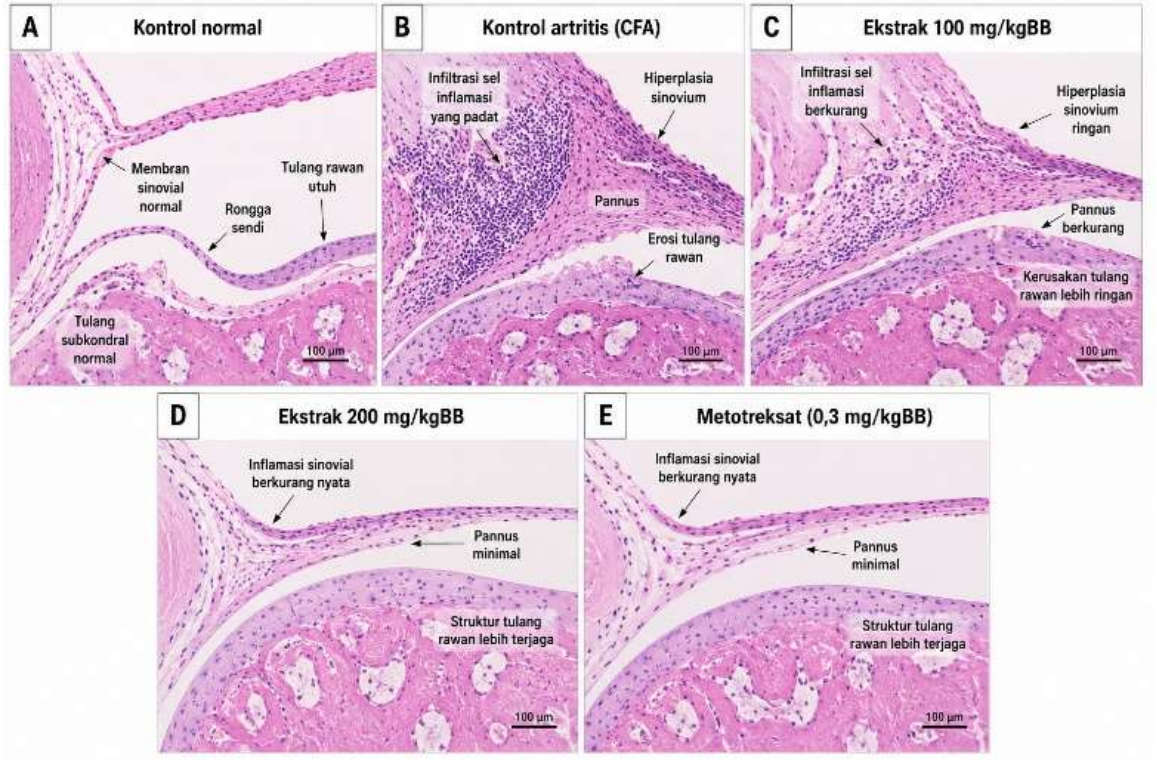
Mekanisme yang diusulkan juga sejalan dengan temuan molekuler terbaru yang menunjukkan bahwa STAT3 merupakan faktor transkripsi utama yang mengatur diferensiasi Th17 dan produksi IL-17 pada artritis autoimun (Lee et al., 2025; Kim et al., 2024).

Selain itu, penghambatan jalur pensinyalan IL-17 telah terbukti menurunkan aktivasi *fibroblast-like synoviocytes* (FLS) dan menghambat siklus penguatan inflamasi pada artritis reumatoid (Liang et al., 2024). Menariknya, penelitian terbaru juga menunjukkan keterlibatan STAT3 mitokondria dalam pengaturan inflamasi yang dimediasi Th17 serta disfungsi autofagi pada jaringan sinovial, yang semakin mendukung STAT3 sebagai target potensial intervensi fitokimia (Lee et al., 2025).

Dengan demikian, ekstrak bunga pepaya jantan diduga memiliki efek imunomodulator multitarget, tidak hanya menekan IL-17, tetapi juga membantu

memulihkan keseimbangan sistem imun antara sel Th17 dan sel T regulator (Treg). Penurunan kadar IL-17 yang konsisten serta perbaikan hasil histopatologi menunjukkan bahwa ekstrak bunga jantan *C. papaya* L. memiliki potensi imunosupresif dan antiinflamasi yang signifikan pada artritis autoimun eksperimental. Temuan ini mendukung semakin banyak bukti bahwa senyawa berbasis tanaman dapat memodulasi sumbu Th17/IL-17 sebagai strategi terapi potensial untuk artritis reumatoid (Kciuk et al., 2024; Pan et al., 2024).

Hasil Histopatologi Jaringan Sendi



Gambar 1. Gambaran histopatologi sendi lutut tikus pada setiap kelompok setelah pewarnaan hematoksilin-eosin (H&E) (perbesaran 200×) **A.** Kontrol normal: struktur sinovium normal tanpa infiltrasi sel inflamasi. **B.** Kontrol artritis: tampak hiperplasia sinovium, infiltrasi sel inflamasi yang padat, pembentukan pannus, serta erosi tulang rawan. **C.** Ekstrak 100 mg/kgBB: infiltrasi sel inflamasi mulai berkurang dengan kerusakan jaringan yang lebih ringan dibanding kontrol artritis. **D.** Ekstrak 200 mg/kgBB: inflamasi sinovial dan pembentukan pannus berkurang secara nyata, dengan struktur tulang rawan yang lebih terjaga. **E.** Metotreksat: menunjukkan perbaikan jaringan yang sebanding dengan kelompok ekstrak dosis 200 mg/kgBB.

Hasil analisis histopatologi menunjukkan bahwa induksi CFA berhasil menghasilkan perubahan morfologi khas artritis, yang ditandai oleh hiperplasia membran sinovial, infiltrasi sel inflamasi, pembentukan pannus, dan erosi tulang rawan. Temuan ini sesuai dengan karakteristik artritis autoimun, di mana proses inflamasi kronis menyebabkan proliferasi sinoviosit dan infiltrasi berbagai sel imun yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan sendi (Bendele, 2001; McInnes & Schett, 2023).

Pemberian ekstrak etanol bunga jantan pepaya memperlihatkan efek protektif terhadap jaringan sendi yang ditandai dengan berkurangnya infiltrasi sel inflamasi, menurunnya hiperplasia sinovial, berkurangnya pembentukan pannus, serta terpeliharanya integritas tulang rawan, terutama pada dosis 200 mg/kgBB. Perbaikan morfologi tersebut menunjukkan bahwa ekstrak mampu menghambat progresivitas inflamasi dan kerusakan jaringan akibat artritis.

Perbaikan histopatologi ini sejalan dengan hasil pemeriksaan IL-17, di mana kadar IL-17 menurun secara signifikan setelah pemberian ekstrak bunga pepaya jantan. IL-17 diketahui berperan penting dalam patogenesis artritis reumatoid melalui stimulasi produksi sitokin proinflamasi, kemokin, serta enzim matriks metalloproteinase yang menyebabkan degradasi tulang rawan dan aktivasi osteoklas (McInnes & Schett, 2023; Gaffen, 2009). Dengan demikian, penurunan kadar IL-17 kemungkinan berkontribusi terhadap berkurangnya inflamasi sinovial dan kerusakan jaringan yang diamati pada pemeriksaan histopatologi.

Efek tersebut diduga berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder dalam bunga jantan pepaya, seperti flavonoid, tanin, terpenoid, saponin, dan alkaloid. Flavonoid diketahui mampu menghambat aktivasi jalur NF-κB dan diferensiasi sel Th17, sehingga menurunkan produksi IL-17 dan sitokin proinflamasi lainnya. Selain itu, aktivitas antioksidan dari senyawa fenolik dapat mengurangi stres oksidatif yang berperan dalam mempertahankan inflamasi kronis pada artritis (Kciuk et al., 2024).

Secara keseluruhan, hasil histopatologi memperkuat temuan imunologi pada penelitian ini. Penurunan kadar IL-17 yang disertai perbaikan struktur jaringan sendi menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga jantan pepaya berpotensi sebagai agen imunomodulator yang mampu menekan inflamasi dan mengurangi kerusakan jaringan pada artritis autoimun.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol bunga pepaya jantan (*C. papaya* L.) menunjukkan efek imunomodulator yang signifikan pada model artritis autoimun eksperimental dengan menurunkan kadar IL-17 serum secara bergantung dosis. Dosis 200 mg/kg BB menghasilkan efek yang sebanding dengan metotreksat serta memperbaiki gambaran histopatologi sendi melalui penurunan hiperplasia sinovial, infiltrasi sel inflamasi, dan kerusakan tulang rawan. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak bunga pepaya jantan berpotensi sebagai agen terapi alami yang menargetkan jalur Th17/IL-17 pada artritis autoimun. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif yang berperan dan mengklarifikasi mekanisme molekulernya, termasuk keterlibatan jalur pensinyalan STAT3/RORγt.

PERNYATAAN PENULIS

Pernyataan Penggunaan *Artificial Intelligence* (AI)

Para penulis menyatakan bahwa teknologi berbantuan kecerdasan buatan (AI) hanya digunakan untuk membantu penyuntingan bahasa dan pemeriksaan tata bahasa selama proses penyusunan manuskrip ini. Para penulis bertanggung jawab penuh atas seluruh isi, ketepatan ilmiah, interpretasi, dan kesimpulan yang disajikan dalam manuskrip.

Kontribusi Penulis

Lisa Savitri (LS): konseptualisasi, metodologi, investigasi, kurasi data, analisis formal, penulisan *draft* awal; Kharisul Ihsan (KI): metodologi, kurasi data, analisis formal, validasi, penulisan tinjauan dan penyuntingan; dan Rochmad Krissanjaya (RK): supervisi, validasi, penulisan tinjauan dan penyuntingan, administrasi proyek. Seluruh penulis telah membaca dan menyetujui versi manuskrip akhir serta menyatakan kesediaan untuk bertanggung jawab atas seluruh aspek pekerjaan yang dilakukan.

Pernyataan Pendanaan

Penelitian ini tidak menerima hibah khusus dari lembaga pendanaan mana pun, baik dari sektor publik, komersial, maupun organisasi nirlaba.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat kepentingan finansial yang bersaing maupun hubungan pribadi yang diketahui yang dapat memengaruhi atau dianggap memengaruhi pekerjaan yang dilaporkan dalam artikel ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran dan Laboratorium Hewan Percobaan Universitas Brawijaya atas penyediaan fasilitas dan dukungan teknis selama penelitian. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada staf Herbarium atas bantuan dalam identifikasi dan autentikasi *Carica papaya* L., serta kepada para teknisi laboratorium atas dukungan dalam penanganan hewan percobaan, persiapan sampel, dan analisis laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

Amazu, L. U., Azikiwe, C. C. A., Njoku, C. J., Osuala, F. N., Nwosu, P. J. C., Ajugwo, A. O., & Enye, J. C. (2010). Anti-inflammatory activity of the methanolic extract of the seeds of *Carica papaya* in experimental animals. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 3*(11), 884–886. https://doi.org/10.1016/S1995-7645(10)60212-X.

Azwanida, N. N. (2015). A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal & Aromatic Plants, 4*(3), 196. https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196.

Bendele, A. M. (2001). Animal models of rheumatoid arthritis. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions, 1*(4), 377–385.

Boakye-Gyasi, E., Ainooson, G. K., Asiedu-Gyekye, I. J. (2016). Antiarthritic effect of aqueous and ethanolic leaf extracts of *Pistia stratiotes* in adjuvant-induced arthritis in Sprague-Dawley rats. *Journal of Experimental Pharmacology, 8*, 41–55. https://doi.org/10.2147/JEP.S100804.

Brand, D. D., Latham, K. A., & Rosloniec, E. F. (2007). Collagen-induced arthritis. *Nature Protocols*, *2*(5), 1269–1275. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.173.

Courbon, G., Riffelmacher, T., & Machuca-Gayet, I. (2023). Animal models of rheumatoid arthritis: From immunopathogenesis to therapeutic evaluation. *Cells, 12*(10), 1306. https://doi.org/10.3390/cells12101306.

Gabay, C. (2006). Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, *8*(Suppl. 2), S3. https://doi.org/10.1186/ar1917.

Gaffen, S. L. (2009). The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports, 11*(5), 365–370. https://doi.org/10.1007/s11926-009-0052-9.

Gholijani, N. (2024). Role of IL-17 signaling in autoimmune arthritis and therapeutic implications. *Frontiers in Immunology*.

Harborne, J. B. (1998). *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis* (3rd ed.). Chapman & Hall.

Hashimoto, M. (2017). Pathogenesis of rheumatoid arthritis: Recent advances. *Inflammation and Regeneration*, *37*, 14.

Joveini, S. (2024). IL-17-mediated inflammatory responses in rheumatoid arthritis: Current insights. *Frontiers in Immunology*.

Kciuk, M., Marciniak, B., Kontek, R. (2024). Natural products targeting Th17/Treg balance in autoimmune diseases: A review. *International Journal of Molecular Sciences*.

Kim, H., Baek, S., Hong, S. M. (2020). 1,25-Dihydroxy vitamin D3 and interleukin-6 blockade synergistically regulate rheumatoid arthritis by suppressing interleukin-17 production and osteoclastogenesis. *Journal of Korean Medical Science, 35*(6), e40. https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e40.

Lee, B. W., Lee, J. J., & Kim, W. U. (2024). Drug retention of biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in Korean patients with seropositive rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine, 39*(5), 833–844. https://doi.org/10.3904/kjim.2023.297.

Liang, X. (2024). Plant-derived natural compounds regulate IL-17 signaling in rheumatoid arthritis: A review. *Frontiers in Pharmacology*.

McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine, 365*(23), 2205–2219. https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965.

National Research Council. (2011). *Guide for the care and use of laboratory animals* (8th ed.). National Academies Press. https://doi.org/10.17226/12910.

Noack, M., & Miossec, P. (2014). Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Reviews, 13*(6), 668–677. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.004.

Owoyele, B. V., Adebukola, O. M., Funmilayo, A. A., & Soladoye, A. O. (2008). Anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Carica papaya* leaves. *Inflammopharmacology, 16*(4), 168–173. https://doi.org/10.1007/s10787-008-7008-0.

Pan, X. (2024). Phytochemical immunomodulators targeting Th17/IL-17 axis in rheumatoid arthritis. *Phytomedicine*.

Park, S. H., & Ciofani, M. (2025). Regulation of Th17 cell differentiation and function in autoimmune arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*.

Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bergstra, S. A. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases, 82*(1), 3–18. https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356.

Trease, G. E., & Evans, W. C. (2009). *Trease and Evans' pharmacognosy* (16th ed.). Saunders Elsevier.

Yang, Y. (2022). Natural flavonoids as immunomodulatory agents in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*.