

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUNGA TELANG TERHADAP KADAR CRP (*C-REACTIVE PROTEIN*): Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang dipapar Asap Rokok

Kartika Aeni Zahroh¹, Eni Widayati²

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang¹

Bagian Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang²

Email: kartikaazzahro21@gmail.com

Informasi	Abstract
Volume : 3 Nomor : 2 Bulan : Februari Tahun : 2026 E-ISSN : 3062-9624	<i>Exposure to cigarette smoke contains toxic substances such as nicotine that can trigger oxidative stress, thereby stimulating the liver to produce C-reactive protein (CRP) as an indicator of systemic inflammation. Butterfly pea flower extract (Clitoria ternatea L.) contains anthocyanin compounds from the flavonoid group, which play a role in reducing CRP levels through anti-inflammatory mechanisms. This study aimed to determine the effect of ethanol extract of butterfly pea flower (Clitoria ternatea L.) on CRP levels in Wistar strain rats exposed to cigarette smoke. This was an experimental study using a post-test only control group design with a total sample of 30 rats divided randomly into five groups: Group 1 (normal control), Group 2 (negative control exposed to cigarette smoke), Group 3 (aspirin 9 mg/200 g BW), Group 4 (ethanol extract of butterfly pea flower 200 mg/200 g BW), and Group 5 (ethanol extract of butterfly pea flower 400 mg/200 g BW). The treatments were administered for 14 days, and on day 15 blood samples were collected to measure CRP levels using the ELISA method. Data analysis was performed using the One-Way ANOVA test followed by the Post Hoc LSD test.</i> <i>The mean CRP levels were 0.77 ng/mL in K0, 2.31 ng/mL in K(-), 0.94 ng/mL in P1, 1.00 ng/mL in P2, and 0.80 ng/mL in P3. These results indicate that the administration of butterfly pea flower ethanol extract reduced CRP levels compared to the negative control. The One-Way ANOVA test showed a significant difference ($p < 0.05$). Administration of ethanol extract of butterfly pea flower (Clitoria ternatea L.) affected CRP levels in Wistar rats exposed to cigarette smoke.</i> Keyword: ethanol extract of butterfly pea flower, CRP levels, cigarette smoke exposure.

Abstrak

Paparan asap rokok mengandung zat beracun seperti nikotin yang dapat memicu stres oksidatif, sehingga akan menstimulasi hati untuk memproduksi C-reaktive protein (CRP) sebagai indikator inflamasi sistemik. Ekstrak bunga telang (*Clitoria Ternatea L*) mengandung senyawa antosianin dari golongan flavonoid, yang berperan dalam menurunkan kadar CRP melalui mekanisme inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria Ternatea L*) terhadap kadar CRP pada tikus galur Wistar yang dipapar asap rokok. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancang penelitian post-test only control group design dengan sampel 30 ekor tikus, dibagi 5 kelompok secara acak. Kelompok 1 (Kontrol normal), Kelompok 2 (Kontrol negatif dipapar asap rokok), kelompok 3 (Aspirin 9 mg/200gBB), kelompok 4 (ekstrak etanol bunga telang 200 mg/200gBB), dan kelompok 5 (ekstrak etanol bunga telang 400mg/200gBB). Perlakuan diberikan selama 14 hari, dan pada hari ke - 15 dilakukan pengambilan

darah untuk mengukur kadar CRP dengan metode ELISA. Analisis data menggunakan uji One-Way ANOVA dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD. Hasil rerata kadar CRP yaitu pada K0 0,77 ng/ml, K(-) 2,31 ng/ml, P1 0,94 ng/ml, P2 1,00 ng/ml, dan P3 0,80 ng/ml. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol bunga telang dapat menurunkan kadar CRP dibandingkan dengan K(-). Hasil uji One-Way ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria Ternatea* L) berpengaruh terhadap kadar CRP pada tikus galur Wistar yang dipapar asap rokok.

Kata Kunci: Ekstrak Etanol Bunga Telang, kadar CRP, Paparan Asap Rokok.

A. PENDAHULUAN

Nikotin dan partikel bebas merupakan dua senyawa toksik yang terdapat dalam asap rokok dan menyebabkan stress oksidatif serta mengaktivasi sel imun. Kondisi tersebut merangsang peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) dan interleukin- 6 (IL-6). Protein C-reaktif (CRP) merupakan suatu penanda inflamasi yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap peningkatan sitokin tersebut. Ekstrak etanol bunga telang mengandung antioksidan dan dapat menangkal risiko kerusakan hati akibat radikal bebas, yang sudah dikaitkan dengan kenaikan kadar CRP. Antioksidan serta berupa flavonoid dalam ekstrak bunga telang diperlukan bila produksi antioksidan endogen tubuh untuk melawan dampak radikal bebas meningkat (Pebiansyah *et al.*, 2022). Bunga telang bermanfaat sebagai antioksidan sebab mengandung zat bioaktif contohnya saponin, flavonoid, alkaloid, serta tanin (Febrianti *et al.*, 2022). Penelitian ini menggunakan dosis yang lebih bervariasi daripada penelitian sebelumnya, untuk mengetahui dosis optimal pemberian ekstrak etanol bunga telang dengan efektivitas yang lebih tinggi, serta toksisitas yang lebih rendah.

Mengacu hasil penelitian oleh Mudriyastutik *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol bunga telang pada dosis 200 mg, 300 mg, dan 400 mg dapat memberikan efek analgetik pada tikus. Sebagai analgesik bunga telang memiliki senyawa aktif yaitu Flavonoid dapat menghambat lintasan enzim siklooksigenase dalam pembentukan prostaglandin (Banjarnahor & Artanti, 2019).

Paparan asap rokok mengandung radikal bebas yang dapat merusak sel – sel tubuh, termasuk sel hepar, yang ditandai dengan peningkatan kadar C-Reactive Protein (CRP). Untuk menangkal efek radikal bebas tersebut, diperlukan senyawa antioksidan. Bunga telang diketahui mengandung senyawa antioksidan. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol bunga telang terhadap kadar CRP pada tikus putih jantan galur Wistar yang dipapar asap rokok.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian Eksperimental ini menggunakan rancangan post test only control group design. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan dari Komite Bioetik Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan Nomor 202/IV/2025/Komisi Bioetik. Sampel pada penelitian ini berjumlah 30 ekor tikus putih jantan galur wistar, yang dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Setiap kelompok dilakukan perlakuan yang berbeda, yaitu K0 kelompok normal (K0), kelompok kontrol negatif (K(-)) yang dipapar asap rokok 3 batang/hari tanpa dibagikan perlakuan, kelompok perlakuan satu (P1) yang dipapar asap rokok serta diberikan aspirin, kelompok perlakuan dua (P2) yang dipapar asap rokok serta diber ekstrak etanol bunga 200 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan tiga (P3) yang dipapar asap rokok diberi ekstrak etanol bunga 400 mg/kgBB. Kriteria yang harus dimiliki oleh sampel penelitian : tikus jantan galur wistar, tikus berumur 2-3 bulan, berat badan 180 – 200 gram, sehat, bergerak aktif, makan dan minum cukup.

Tikus yang sudah diadaptasikan selama 3 hari dilakukan pengelompokan secara acak. Kelompok K0, K(-), P1, P2, dan P3 kemudian diberikan pemberian pakan standar pallet BR-2 serta aquades dipapar asap rokok tanpa dibagikan perlakuan selama 18 hari. Pengambilan sampel darah tikus dilaksanakan pada hari ke 15 sesudah pemberian perlakuan untuk diukur kadar CRP dengan metode ELISA.

Uji hipotesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji One Way Anova dan dilanjutkan dengan uji Post-Hoc LSD, dengan menggunakan program komputer yaitu software SPSS 29.

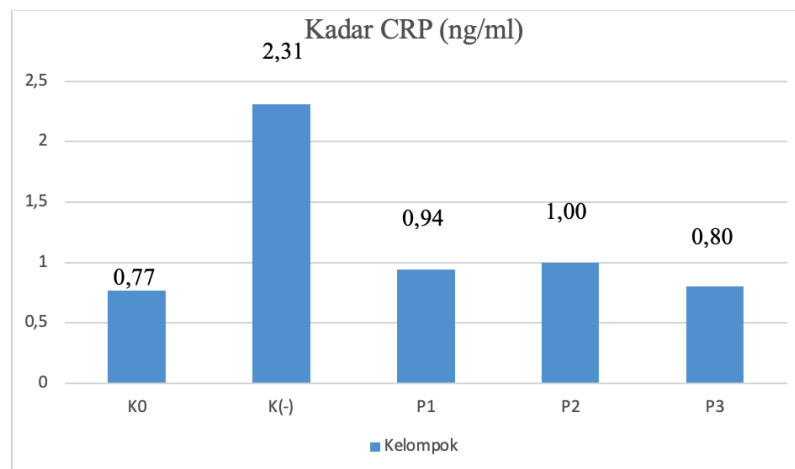
C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Implementasi

Penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol bunga telang terhadap kadar CRP pada tikus putih jantan galur wistar yang dipapar asap rokok dilaksanakan di Laboratorium Pusat Studi pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama 19 hari. Besar sampel penelitian sebanyak 30 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok, yakni kelompok normal (K0), kelompok kontrol negatif (K(-)) yang dipapar asap rokok 3 batang/hari tanpa dibagikan perlakuan, kelompok perlakuan satu (P1) yang dipapar asap rokok serta diberikan aspirin, kelompok perlakuan dua (P2) yang dipapar asap rokok serta diber ekstrak etanol bunga 200 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan tiga (P3) yang dipapar

asap rokok diberi ekstrak etanol bunga 400 mg/kgBB. Selama penelitian berlangsung tidak terdapat tikus yang drop out. (Gambar 1).

Gambar 1. Diagram Rerata Kadar CRP Sesudah Perlakuan (ng/dl)



Berdasarkan Gambar 1 didapatkan bahwa rerata kadar CRP tertinggi pada kelompok kontrol negatif (K(-)) sebesar 2,31 ng/ml, yang memperlihatkan terkait paparan asap rokok mampu memicu kenaikan kadar CRP secara significant. Sebaliknya, rerata kadar CRP terendah terdapat pada kelompok kontrol normal (K0) sebesar 0,77 ng/ml, yang mencerminkan kondisi fisiologis tanpa adanya stres inflamasi. Untuk rerata kadar CRP dari yang paling tinggi ke rendah yaitu K(-), P2, P1, P3, K0. Hasil uji normalitas serta uji Shapiro-wilk dan uji homogenitas Levene Test, serta uji One-Way ANOVA. Disajikan pada hasil normalitas, uji homogenitas, serta uji One-Way ANOVA disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Rerata Kadar CRP, Uji Normalitas, Uji Homogenitas, serta Uji One-Way ANOVA

Kelompok perlakuan	Rerata ± SD (ng/ml)	Nilai p		
		Shapiro wilk	Levene	One-way ANOVA
K0	0,77 ± 0,01	0,820*	0,529**	0,000***
K(-)	2,31 ± 0,01	0,820*		
P1	0,94 ± 0,02	0,926*		
P2	1,00 ± 0,01	0,830*		
P3	0,80 ± 0,01	0,820*		

Keterangan: * data normal ($p > 0,05$); ** homogen ($p > 0,05$); *** signifikan ($p < 0,05$)

Hasil uji normalitas dengan Shapiro wilk didapatkan pada, rata-rata kadar CRP pada K0, K(-), P1, P2, serta P3 terdistribusi normal nilai $p = 0,529$ ($p > 0,05$) memperlihatkan varian data homogen. Hasil uji Oneway Anova didapatkan nilai $p = 0,000$ ($P < 0,05$) yang berarti perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan, selanjutnya dilakukan uji Post-Hoc LSD (Tabel 2) untuk mengetahui perbedaan antar dua kelompok.

Table 2 Tabel Hasil Uji Post-Hoc LSD

Kelompok		<i>p value post hoc LSD</i>
K0	K(-)	0,000*
	P1	0,000*
	P2	0,000*
	P3	0,000*
K(-)	K0	0,000*
	P1	0,000*
	P2	0,000*
	P3	0,000*
P1	P2	0,000*
	P3	0,000*
P2	P3	0,000*

Keterangan: * signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 2 menunjukkan bahwa seluruh kelompok memperlihatkan perbedaan yang significant antara kelompok satu dengan kelompok lain terhadap kadar CRP, pada nilai $p = 0,000$ ($P = < 0,05$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan paparan asap rokok selama 14 hari dapat meningkatkan kadar CRP pada tikus putih jantan galur wistar secara signifikan. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asap rokok mengandung zat seperti nikotin, tar, dan karbon monoksida yang berperan sebagai pemicu utama pembentukan radikal bebas dalam tubuh. Perbandingan rerata kadar CRP meningkat pada kelompok yang terpapar asap rokok. Pada nilai $p < 0,000$ ($p < 0,05$), yang memperlihatkan perbedaan significant kadar CRP antar kelompok, kelompok K(-) mengungguli kelompok K0. Kondisi itu memperlihatkan terkait kadar CRP meningkat secara significant akibat

paparan asap rokok. Temuan penelitian ini konsisten dengan penelitian Sampurna & Zulaikhah (2022), yang menemukan bahwa paparan asap rokok dapat membuat respons inflamasi sistemik yang ditandai dengan kenaikan kadar penanda inflamasi contohnya protein C-reaktif (CRP). Kondisi itu dapat membuat kerusakan jaringan saluran napas dan stres oksidatif, yang selanjutnya mengaktifkan sel imun contohnya makrofag alveolar dan sel epitel untuk memproduksi sitokin pro- inflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6) serta faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- α). IL-6 merupakan sitokin kunci dalam fase akut peradangan yang mempunyai peran untuk menstimulasi sintesis CRP oleh hepatosit di hati. Oleh karena itu, kenaikan kadar IL-6 sebagai akibat dari paparan asap rokok akan membuat meningkat produksi CRP secara sistemik. CRP sendiri berfungsi sebagai bagian dari respon imun non-

spesifik serta menjadi salah satu biomarker yang sering digunakan untuk menilai derajat inflamasi sistemik dalam tubuh.

Hasil uji analisis Post Hoc LSD yang diperoleh ($p < 0,05$), rerata kadar CRP pada kelompok P1 (pemberian aspirin) mampu meningkat lebih tinggi daripada kelompok kontrol normal (K0), ditambah kontrol dosis 1 dan 2, tetapi lebih rendah daripada kelompok kontrol negatif (K-), yang hanya terpapar asap rokok. Kondisi itu memperlihatkan adanya perbedaan kadar CRP yang signifikan. Kondisi itu memperlihatkan terkait mengonsumsi aspirin tidak sepenuhnya mengembalikan kadar CRP ke normal. Sebagai obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), aspirin mengurangi produksi prostaglandin, yakni mediator utama inflamasi, dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Namun, menurut Kim *et al.* (2021), kombinasi antara paparan asap rokok dan pemberian aspirin dapat membuat respons proinflamasi sekunder yang bermakna. Respons ini dapat terjadi akibat iritasi mukosa gastrointestinal, gangguan pada fungsi penghalang epitel, serta aktivasi jalur sistemik melalui sitokin contohnya interleukin-6 (IL-6) yang merangsang kenaikan produksi CRP. Dengan demikian, meskipun aspirin berfungsi sebagai antiinflamasi, penggunaannya dalam kondisi stres oksidatif akibat paparan asap rokok tetap dapat memicu kenaikan kadar CRP sebagai bagian dari mekanisme kompensasi tubuh terhadap kerusakan jaringan (Tao *et al.*, 2022).

Pada kelompok perlakuan dua (P2) serta kelompok perlakuan tiga (P3) memperlihatkan kemampuan untuk mencegah kenaikan kadar CRP akibat paparan asap rokok bila dibanding kelompok kontrol negatif (K(-)) dengan hasil uji analisis Post Hoc LSD didapatkan ($p < 0,05$). Hal tersebut memperlihatkan bila pemberian ekstrak etanol bunga telang pada dua dosis yang tidak sama mampu membuat turun kadar CRP dalam darah. Penelitian Lakshan *et al.*, (2019) mendukung hasil ini dengan mengungkapkan bila senyawa aktif yang ada pada bunga telang contohnya flavonoid serta antosianin yang bertindak sebagai antioksidan serta antiinflamasi. Senyawa tersebut dapat menghambat enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) serta lipoksigenase yang mempunyai peran pada peradangan, serta melindungi sel dari rusaknya akibat radikal bebas serta mencegah adanya stres oksidatif, sehingga mengendalikan kadar CRP dalam darah (Lakshan *et al.*, 2019). Sedangkan menurut Widowati *et al.*, 2024, menyebutkan bila kandungan pada ekstrak bunga telang bersifat hepatoprotektif yang dapat mencegah kerusakan hati akibat proses inflamasi dengan membuat turun ekspresi NF- κ B serta membuat turun kadar IL-6, TNF- α , serta menekan ekspresi gen inflamasi contohnya COX-2 dan iNOS (Widowati *et al.*, 2024). Hasil penelitian memperlihatkan terkait kelompok P3 mempunyai kadar CRP yang lebih rendah disandingkan kelompok P2. Penurunan kadar

CRP ini memperlihatkan terkait ekstrak etanol bunga mempunyai efek antiinflamasi yang bersifat dosis-responsif, di mana dosis yang lebih tinggi membagikan efek protektif yang lebih kuat terhadap inflamasi sistemik yang diinduksi oleh asap rokok. Pada dosis 400 mg/kgBB, jumlah senyawa aktif yang masuk ke sistemik lebih tinggi disandingkan dosis 200 mg/kgBB, sehingga kemampuan menetralkan radikal bebas serta menekan inflamasi menjadi lebih kuat. Inilah yang menjelaskan mengapa kadar CRP pada kelompok 400 mg/kgBB lebih rendah dibanding kelompok 200 mg/kgBB, serta jauh lebih rendah dibanding kelompok yang hanya dipapar asap rokok tanpa intervensi (Lakshan *et al.*, 2019).

Kadar CRP pada kelompok normal K0 masih lebih rendah dibandingkan pada kelompok perlakuan satu (P1), kelompok perlakuan dua (P2) serta kelompok perlakuan tiga (P3), sebab kelompok normal K0 hanya diberi pakan standar serta aquadest dimana kondisi itu tidak akan membuat kondisi kadar CRP meningkat. Kadar CRP pada kelompok perlakuan dua (P2) lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan satu (P1) serta kelompok perlakuan tiga (P3), disebabkan dosis ekstrak etanol daun telang yang digunakan pada kelompok perlakuan tiga (P3) 2x lebih tinggi dan pada kelompok perlakuan satu dibagikan pemberian perlakuan gold standar aspirin dengan dosis 9 mg/hari. Hasil tersebut linear dengan penelitian Kusumawati *et al.*, (2020), yang mengatakan bila kadar CRP pada kelompok dengan dosis tinggi lebih efektif secara significant disandingkan pada semua kelompok perlakuan yang diberi dosis lebih rendah (Kusumawati *et al.*, 2020). Pemberian ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea*) dosis 400 mg/kgBB terbukti lebih efektif membuat turun kadar CRP disandingkan aspirin pada tikus yang dipapar asap rokok. Efek ini disebabkan kandungan bioaktif bunga telang, contohnya flavonoid serta antosianin, yang bekerja sebagai antiinflamasi serta antioksidan multimekanisme. Flavonoid tidak hanya menghambat enzim inflamasi contohnya COX dan LOX, tetapi juga menekan ekspresi sitokin proinflamasi contohnya IL-6 serta TNF- α melalui inhibisi jalur NF- κ B, serta menetralkan radikal bebas penyebab stres oksidatif. Sementara itu, aspirin bekerja secara spesifik hanya pada jalur COX-prostaglandin serta mempunyai risiko efek samping gastrointestinal (Widowati *et al.*, 2024). Maka sebabnya, ekstrak bunga telang memperlihatkan potensi lebih besar untuk membuat turun respon inflamasi sistemik akibat paparan asap rokok, dengan efektivitas yang meningkat seiring kenaikan dosis.

Penelitian ini masih mempunyai keterbatasan yakni pemberian dosis tertinggi ekstrak etanol bunga telang sebesar 400 mg/kgBB belum mampu menggapai kadar CRP contohnya kelompok kontrol normal, walaupun sudah menggapai batas kadar CRP normal pada tikus.

D. KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol bunga telang berpengaruh terhadap kadar C-Reactive Protein (CRP) pada tikus putih jantan galur Wistar yang dipapar asap rokok. Rerata kadar CRP pada tikus yang diberi pakan standar dan akuades sebagai kontrol normal adalah $0,77 \pm 0,01$ ng/ml, sedangkan pada kelompok yang dipapar asap rokok meningkat menjadi $2,31 \pm 0,01$ ng/ml. Pemberian aspirin pada tikus yang dipapar asap rokok menurunkan rerata kadar CRP menjadi $0,94 \pm 0,02$ ng/ml. Sementara itu, pemberian ekstrak etanol bunga telang dosis 200 mg/kgBB menghasilkan rerata kadar CRP sebesar $1,00 \pm 0,01$ ng/ml, dan dosis 400 mg/kgBB sebesar $0,80 \pm 0,01$ ng/ml. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga telang, khususnya pada dosis 400 mg/kgBB, mampu menurunkan kadar CRP mendekati nilai kontrol normal.

SARAN

Disarankan agar penelitian selanjutnya dilakukan dengan menggunakan variasi dosis yang lebih tinggi atau durasi pemberian yang lebih panjang sehingga penurunan kadar CRP dapat mendekati nilai pada kelompok kontrol normal. Selain itu, perlu dilakukan kajian lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler ekstrak bunga telang terhadap jalur inflamasi, terutama yang berkaitan dengan ekspresi COX-2, aktivasi NF- κ B, serta produksi sitokin proinflamasi. Penelitian lanjutan juga sebaiknya mencakup uji toksisitas subkronis dan kronis untuk memastikan keamanan penggunaan ekstrak bunga telang dalam jangka panjang.

E. DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, R., Wahid, M. & Werdhani, R. 2019. CORRELATION BETWEEN MEDICAL STUDENTS' PERCEPTION ON LEARNING ENVIRONMENT AND STRESS LEVEL. *Indonesian Journal of Medical Education: The Indonesian Journal of Medical Education*, 8: 1.
- Alper Alyanak, Ümit Çavdar, Büşra Emir, Janset Eren, Kadir Ulaş Akbuğa, Kenan Yılmaz & Kübranur Çay 2023. Investigation of the effect of stress and other factors on acne in medical students. *International Journal of Science and Research Archive*, 10(2): 900-905.
- Apriani, R., Ilfiandra, Muslihati & Rahma, R.A. 2019. Persistence of the First-Year College Students. 335 (*ICESSHum*): 876-883.
- Aryani, D.T. & Riyaningrum, W. 2022. The Relationship of Acne Vulgaris (Av) with Self-Confidence in Students of Muhammadiyah Purwokerto University Batch 2021. *Tambusai Health Journal*, 3(3): 434-441.

- Dréno, B. 2019. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 31 Suppl 5: 8-12.
- Green, J. & Sinclair, R.D. 2021. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *The Australasian journal of dermatology*, 42(2): 98-101.
- Hakim, A.N., Kusumawati, A., Sakti, Y.B.H. & Qoimatun, I. 2023. Stress Level and Competency Achievement of Medical Profession Program Students: Quantitative and Qualitative Research. *Journal of Medicine and Health*, 19(2): 173.
- Hediaty, S. & Natasha Ayu Shafira, N. 2022. Overview of Stress Levels of Medical Students Based on the Medical Student Stresor Questionnaire at the Faculty of Medicine and Health Sciences, Jambi University. *Journal of Medical Studies*, 2 (2): 61-71.
- Hutmacher, F. 2021. Putting Stress in Historical Context: Why It Is Important That Being Stressed Out Was Not a Way to Be a Person 2,000 Years Ago. *Frontiers in psychology*, 12: 539799.
- Islam, M.S. & Rabbi, M. 2024. Exploring the Sources of Academic Stress and Adopted Coping Mechanisms among University Students. *International Journal on Studies in Education*, 6: 255- 271.
- Moradi Tuchayi, S., Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., Dessinioti, C., Feldman, S.R. & Zouboulis, C.C. 2020. Acne vulgaris. *Nature reviews. Disease primers*, 1: 15029.
- Na'im, Q. & Meher, C. 2022. Relationship between the Degree of Stress and the Severity of Acne Vulgaris in Students of the Faculty of Medicine, Islamic University of North Sumatra Class of 2017. *Ibnu Sina: Journal of Medicine and Health - Faculty of Medicine, Islamic University of North Sumatra*, 21(1): 19-25.
- Paramahamsa, S., Saraswati Sudarsa, P.S., Suryawati, N. & Elis Indira, I.G.A.A. 2023. Relationship between the Degree of Acne Vulgaris Severity and Stress Level in Students of the Faculty of Medicine, Udayana University, Medical Education Study Program. *E-Journal Medika Udayana*, 12(10): 33.
- Rao, A., Douglas, S.C. & Hall, J.M. 2021. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis. *Cells*, 10(6).
- Samrah Tahir, Asma Fatimah Malik, Laiba Khan, Wareesha Ijaz, Rida, Fatima, Faizan Fazal, Shawana Sharif. 2024. Prevalence of Acne and its Association with Stress in Female Medical Students. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*, 13(1): 69-74.
- Sun, F., Xu, C., Xue, J., Su, J., Lu, Q. & Wang, B. 2021. Perceived Stress, Psychological Capital, and Psychological Distress Among Chinese Nursing Students: A Cross-Sectional Study.

Research Square, 1-14.

- Toyoda, M. & Morohashi, M. 2021. New aspects in acne inflammation. *Dermatology* (Basel, Switzerland), 206(1): 17-23.
- Widasari, N.P.A., Arsyastuti, A.A.S. & Sunyamurthi, I Gde Nengah, A. 2024. Relationship between Acne Vulgaris Degree and Anxiety Level in Students of Faculty of Medicine and Health Sciences, Warmadewa University. *Aesculapius Medical Journal*, 4(2): 252-260.
- Wijayanti, N., Diana, E.D.N. & Irawanto, M.E. 2022. The Relationship of Stress Level with Acne Severity. *Health and Medical Journal*, 5(1): 38-43.
- Williams, H.C., Dellavalle, R.P. & Garner, S. 2019. Acne vulgaris. *Lancet* (London, England), 379(9813): 361-372.
- Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T.P. & Sahebkar, A. 2019. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI journal*, 16: 1057-1072.
- Yosipovitch, G., Tang, M., Dawn, A.G., Chen, M., Goh, C.L., Huak, Y. & Seng, L.F. 2020. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta dermatovenereologica*, 87(2): 135-1.