

**PENGARUH KONSUMSI REBUSAN DAUN SALAM SEBAGAI ANTIINFLAMASI  
TERHADAP NYERI SENDI OSTEOARTHRITIS**

*(The Effect Of Consumption Bay Leaf Boiled As An Anti-Inflammatory Against  
Osteoarthritis Joint Pain)*

Anis Murniati<sup>1\*</sup>, Eny Masruroh<sup>2</sup>, Suciati<sup>3</sup>, Yan Fuana<sup>4</sup>

<sup>1234</sup> STIKES Hutama Abdi Husada Tulungagung

<sup>1</sup>\*Email [anismurniati85@gmail.com](mailto:anismurniati85@gmail.com)

<sup>2</sup>Email : [enystikesta@gmail.com](mailto:enystikesta@gmail.com)

<sup>3</sup>Email : [suciati@stikestulungagung.ac.id](mailto:suciati@stikestulungagung.ac.id)

<sup>4</sup>Email : [Yanfuana90@gmail.com](mailto:Yanfuana90@gmail.com)

**Abstract**

*Osteoarthritis (OA) is a joint disorder that affects all parts of the joint, especially cartilage, can have an impact on articular structural damage and loss of synovial joint function as well as causing chronic pain and requires treatment that has minimal side effects and cheap, so research on bay leaves has been carried out as an alternative solution. The research aims to determine the impact of consuming boiled bay leaves as an anti-inflammatory in reducing osteoarthritis pain. Quasi-experimental research design, use pretest posttest group design approach. Pain measurement uses the NRS scale. Samples were taken with a total sampling of 38 osteoarthritis sufferers in Wates Village. Data analysis using the Wilcoxon sign rank test with an interpretation error rate of  $\alpha = 0.05$ . The result was that almost half of the respondents, 17 people (44.7%) experienced a decrease in the pain scale to mild pain after being given the consumption of bay leaf decoction with a P value = 0.000, meaning that there was an effect of consuming bay leaf decoction on reducing pain in osteoarthritis patients. Bay leaf bioled has effects on reducing pain in osteoarthritis sufferers because bay leaves contain tannins, flavonoids, alkaloids and essential oils, while flavonoids play an active role as anti-inflammatory by inhibiting transcription factors such as NF- $\kappa$ B. Inhibition of NF $\kappa$ B is part of the activity of flavonoids in inflammatory responses. This is similar to transcription factor and activation protein-1 (AP-1).*

**Keywords:** *Anti-Inflammatory; Bay Leaf Boiled; Osteoarthritis; Pain*

**1. PENDAHULUAN**

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi yang menyeluruh yang melibatkan semua jenis jaringan sendi, seperti tulang rawan, meniskus, membran sinovial, bantalan lemak infrapatellar, dan tulang subkondral, yang disebabkan oleh kombinasi kerentanan sistemik dan faktor lokal. Pada akhirnya, OA dapat menyebabkan kerusakan struktural artikular dan hilangnya fungsi sendi sinovial dan menimbulkan gejala nyeri kronis jaringan sendi (Yu et al., 2022). Osteoarthritis (OA) sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien dan memberikan beban ekonomi yang besar pada individu, keluarga, dan masyarakat karena dengan berbagai keluhan nyeri kronis yang dialami dapat mengakibatkan kesulitan bergerak dan menurunkan produktifitas kerja dan akhirnya berpengaruh pada ekonomi dan kualitas hidupnya (Platini et al., 2018).

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait

dengan, atau menyerupai pengalaman yang terkait dengan, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri adalah gejala utama OA dan menjadi alasan utama pasien datang ke fasilitas kesehatan untuk mendapatkan perawatan medis (Yu et al., 2022). Pada osteoarthritis terjadi proses degradasi kartilago menghasilkan serpihan-serpihan matrik yang berada pada sendi, menyebabkan inflamasi. Inflamasi adalah reaksi kompleks dalam jaringan yang sebagian besar terdiri dari respon pembuluh darah (vaskuler) dan leukosit (seluler) (Fu et al., 2018; Hasegawa et al., 2021; Yu et al., 2022). Peradangan dapat bersifat akut atau kronis, tergantung pada sifat stimulus dan efektivitas reaksi awal dalam menghilangkan stimulus atau jaringan yang rusak. Peradangan akut terjadi secara cepat (onsetnya menit) dan durasinya pendek, yang berlangsung selama beberapa jam atau hari (Raja et al., 2020; Swastini et al., 2022; Trouvin & Perrot, 2018).

Ciri utamanya inflamasi pada osteoarthritis adalah adanya eksudasi cairan dan protein plasma (edema) dan emigrasi leukosit, terutama neutrofil (juga disebut polimorfonuklear leukosit/PMN). Ketika peradangan akut berhasil dalam menghilangkan antigen asing maka reaksi akan mereda dan menghilang, tetapi jika gagal, maka dapat berkembang ke fase kronis (Yu et al., 2022). Pada peradangan kronis, mempunyai durasi yang lebih lama dan terdapat peningkatan infiltrasi limfosit dan makrofag, proliferasi pembuluh darah, fibrosis dan kerusakan jaringan. Inflamasi juga merangsang sekresi sitokin proinflamasi (Hasegawa et al., 2021; Trouvin & Perrot, 2018). Kondisi tersebut menimbulkan gejala nyeri yang hebat dan berkepanjangan. Permasalahan nyeri yang dirasakan oleh penderita osteoarthritis membuat mereka mencari alternatif solusi untuk menangani keluhan tersebut baik menggunakan pengobatan farmakologis maupun nonfarmakologis salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam daun salam, akan tetapi dalam pemanfaatan bahan herbal tersebut tidak didasarkan pada penelitian ilmiah sehingga tidak menggunakan dosis yang efektif.

Daun salam mengandung tanin, flavonoid, alkaloid, minyak sitral dan eugenol dan minyak atsiri yang aktif sebagai anti inflamasi dengan menghambat faktor transkripsi seperti NF-B. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun salam dengan konsentrasi 200 persen mampu mengurangi peradangan pada tikus yang dicelupkan ke dalam fenol 50 persen. Flavonoid dibagi menjadi subkelas berdasarkan ciri-ciri kimianya: flavonol, flavon, flavanol, antosianin, isoflavon, kalkon, dan dihidrokalkon (Buana et al., 2019; Casamassima et al., 2017).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dwi Candra Buana dkk tahun 2019 tentang potensi ekstrak daun salam sebagai antiinflamasi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA), didapatkan hasil dari beberapa dosis perlakuan ekstrak daun salam yaitu dosis 100 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB. Ternyata 400 mg/kg BB mencegah peradangan pada tikus yang diinduksi CFA. Ekstrak daun salam mengandung flavonoid yang dapat menghambat NFkB, yang memainkan peran penting dalam pembentukan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  (Buana et al., 2019; Staff, 2022). Berdasarkan permasalahan diatas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut.

## 2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *quasy eksperiment* dengan pendekatan *pretest posttest group design*. Instrumen pengukuran nyeri menggunakan skala NRS. Populasi dalam penelitian ini adalah semua penderita osteoarthritis di Desa Wates dengan total 38 orang. Teknik sampling yang digunakan adalah *total sampling*, sehingga jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 38 orang tersebut. Dosis yang digunakan 200 ml pemberian 2 kali sehari (100 ml) selama 7 hari. Analisa data menggunakan SPSS *Wilcoxon* dengan interpretasi tingkat kesalahan  $\alpha = 0,05$ , dikatakan signifikan jika nilai p-value < 0,05.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Karakteristik responden berdasarkan usia

Usia	F	Presentase
19-59 tahun	8	21,1
$\leq 60$ tahun	30	78,9
Total	38	100,0

Berdasarkan tabel 1 didapatkan bahwa dari total 38 responden hampir seluruhnya dari responden berusia lebih dari 60 tahun yaitu sebanyak 30 responden (78,9%) yang merupakan kategori lansia.

Salah satu faktor yang berpengaruh pada terjadinya OA adalah penuaan, hal ini terjadi karena hilangnya kemampuan sel dan jaringan dalam tubuh untuk mempertahankan homeostatis terkait usia, Banyak orang menganggap ini sebagai konsekuensi penuaan yang tidak dapat dihindari dan sering digambarkan sebagai penyakit degeneratif kronis. Degradasi dan hilangnya tulang rawan artikular, yang kadang-kadang disebut sebagai kondisi aus tulang rawan sendi yang merupakan utama OA. Proses penuaan berhubungan dengan kejadian OA karena penuaan pada sistem muskuloskeletal meningkatkan kerentanan terhadap OA tetapi hal tersebut bukan penyebab langsung. Perubahan di dalam dan di luar sendi juga berkontribusi pada perkembangan OA, termasuk sarkopenia dan penurunan proprioception (Shane Anderson & Loeser, 2010).

Perubahan kondrosit terjadi akibat perubahan matriks tulang rawan yang terkait dengan usia juga dapat menyebabkan OA. Studi MRI menunjukkan bahwa tulang rawan lutut menipis seiring bertambahnya usia, terutama pada sisi femoral sendi dan di patela (Ding, 2005). Pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (AGEs)

adalah salah satu modifikasi protein matriks terkait penuaan yang paling banyak dipelajari di tulang rawan. AGEs terbentuk dari glikasi protein nonenzimatik spontan, yang terjadi ketika gula pereduksi seperti glukosa, fruktosa, atau ribosa bereaksi dengan residu lisin atau arginin (Shane Anderson & Loeser, 2010).

Hasil penelitian Anderson dkk tahun 2010 dan penelitian yang dilakukan Kurniawan tahun 2022 ditemukan bahwa aktivitas anabolik kondrosit menurun seiring bertambahnya usia dan kemungkinan merupakan kontributor potensial terhadap peningkatan katabolisme tulang rawan terkait usia. Faktor anabolik tulang rawan yang signifikan termasuk TGF- $\beta$ , IGF-I, dan OP-1 (BMP-7). Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa respons kondrosit terhadap IGF-I menurun seiring bertambahnya usia. Selain itu, kondrosit yang diisolasi dari tulang rawan OA juga menunjukkan respons anabolik yang lebih rendah terhadap IGF-I. Ekspresi OP-1 dan jumlah yang ada di tulang rawan menurun seiring bertambahnya usia. Kadar TGF- $\beta$ 2 dan TGF- $\beta$ 3 (tetapi bukan TGF- $\beta$ 1) juga menurun seiring bertambahnya usia, sama seperti kadar TGF- $\beta$ 1, reseptor I dan II. Hasil penelitian tersebut menunjukkan penuaan mempengaruhi kejadian OA (Kurniawan et al., n.d.2022; Shane Anderson & Loeser, 2010). Hasil penelitian ini menunjukkan kesesuaian dengan teori dan hasil-hasil penelitian sebelumnya yaitu hampir seluruhnya responden berupa penderita OA berusia lebih dari 60 tahun.

Tabel 2 Karakteristik responden berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	F	Presentase
Laki laki	9	23,7
Perempuan	29	76,3
Total	38	100,0

Berdasarkan tabel 2 didapatkan bahwa dari total 38 responden hampir seluruhnya dari responden berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 29 responden (76,3%).

Peran gender dalam OA masih tidak diperhatikan, meskipun faktor risiko seperti usia, obesitas, cedera, dan profil genetik telah ditemukan. Namun, ada perbedaan dalam prevalensi, kejadian, dan tingkat keparahan OA berdasarkan jenis kelamin (Swastini et al., 2022; Tschon et al., 2021).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yulidar dkk tahun 2013

menggunakan desain deskriptif-analitik mengenai hubungan antara umur, jenis kelamin, indeks masa tubuh (IMT), dan aktivitas fisik dengan kejadian osteoarthritis lutut Di Bagian Poli Penyakit Dalam RSUD Raden Mattaher Provinsi Jambi periode Mei  $\pm$  Juni 2013. didapatkan kesimpulan, yaitu pasien Didapatkan pasien terbanyak mengalami OA lutut memiliki jenis kelamin perempuan, yakni 68,9% dan menunjukkan ada hubungan antara osteoarthritis lutut dengan jenis kelamin.

Hasil penelitian ini juga didapatkan hasil yang sama yaitu OA banyak terjadi pada perempuan yang berusia lebih dari 60 tahun atau memasuki masa menopause, dan mereka mengalami penurunan hormon dan fungsi fisiologis tubuh lainnya, terutama estrogen. Fungsi estrogen adalah membantu sintesa kondrosit dalam matriks tulang, dan jika estrogen menurun, sintesa proteoglikan dan kolagen juga menurun, dan aktifitas lisosom juga menurun sehingga memiliki peran penting dalam perkembangan OA.

Tabel 3 Nyeri sebelum dan sesudah pemberian rebusan daun salam

Perlakuan	Sebelum		Sesudah	
	Freq	Presentase	Freq	Presentase
Tidak nyeri	-	-	1	2,6
Nyeri ringan	-	-	17	44,7
Nyeri sedang	15	39,5	16	42,1
Nyeri berat	20	52,6	3	7,9
Nyeri sangat berat	3	7,9	1	2,6

Berdasarkan tabel 3 prosentase nyeri sebelum perlakuan setengahnya dari responden sebanyak 20 responden (52,6%) mengalami nyeri berat sedangkan prosentase nyeri setelah perlakuan hampir setengahnya sebanyak 17 orang (44,7%) mengalami penurunan skala nyeri menjadi nyeri ringan.

Tabel 4 Hasil analisa statistik

Asymp. Sig. (2-tailed)	posttest - pretest
	,000

Hasil analisa data kuantitatif dengan uji statistik *Wilcoxon Signed Rank* menggunakan SPSS dapat diinterpretasikan hasil uji statistik *Wilcoxon Signed Rank* dengan signifikan 0,05 menghasilkan nilai P value = 0,000 lebih kecil dari nilai  $\alpha = 0,05$  ( $0,000 < 0,05$ ) sehingga  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima, yang berarti ada pengaruh rebusan

daun salam sebagai antiinflamasi terhadap nyeri OA.

Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Sitti Amirah dkk tahun 2020 tentang efek ekstrak etanol daun salam sebagai antiinflamasi tetapi pada tikus model antirheumatoid arthritis. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan volume kaki dan indeks arthritis atau inflamasi setelah pemberian ekstrak. Hasil statistik menunjukkan bahwa kontrol positif memiliki efek yang sama dengan ekstrak ( $P > 0,05$ ). Berdasarkan hasil analisa statistik volume kaki radang dan indeks arthritis menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam memiliki efek sebagai antiinflamasi dan antirheumatoid arthritis (Amirah et al., 2020).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Khusnul Khotima dkk tahun 2021 yaitu tentang efek rebusan daun salam terhadap penurunan nyeri gout arthritis didapatkan hasil dari pelaksanaan implementasi nyeri akut dengan pemberian rebusan daun salam menunjukkan bahwa skala nyeri yang dirasakan pada bagian persendian semakin berkurang setiap harinya. Skala nyeri awal yang dirasakan adalah 6, setelah 7 hari diberikan pemberian rebusan daun salam skala nyeri yang dirasakan menjadi 4. Respon hasil dari pelaksanaan implementasi gangguan mobilisasi fisik menunjukkan bahwa klien merasakan nyaman dalam melakukan aktivitas (Riset Media Keperawatan et al., 2021).

Hasil penelitian ini menunjukkan keselarasan dengan teori dan hasil penelitian sebelumnya yaitu terdapat pengaruh antara konsumsi rebusan daun salam terhadap penurunan nyeri pada penderita osteoarthritis dengan hasil uji statistik yang signifikan. Rebusan daun salam memiliki efek terhadap penurunan nyeri penderita osteoarthritis karena kandungan daun salam yang berupa tanin, flavonoid, alkaloid dan minyak atsiri sedangkan flavonoid berperan aktif sebagai anti inflamasi dengan menghambat faktor transkripsi seperti NF- $\kappa$ B. Penghambatan NF $\kappa$ B adalah bagian dari aktivitas flavonoid dalam respons inflamasi. Ini serupa dengan faktor transkripsi dan aktivasi protein-1 (AP-1) (Eitner et al., 2017; Groenewald et al., 2022; Raja et al., 2020; Trachsel et al., 2024). Selain itu, flavonoid menghambat siklooksigenase (COX), yang berfungsi sebagai mediator inflamasi yang penting dan terlibat dalam proses inflamasi. Karena asam arakidonat merupakan prekursor biosintesis eikosanoid seperti prostaglandin dan prostasiklin, pelepasan asam arakidonat dapat

memengaruhi titik awal respon inflamasi umum. Sintesis sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-8 dipengaruhi jika faktor transkripsi dihambat (Amirah et al., 2020; Lee et al., 2019; Riset Media Keperawatan et al., n.d.). Ini ditunjukkan dengan menghentikan migrasi leukosit dan pembentukan edema sehingga inflamasi menurun dan efek nyeri yang muncul juga akan menurun.

#### 4. KESIMPULAN

Hampir setengahnya responden sebanyak 17 orang (44,7%) mengalami penurunan skala nyeri menjadi nyeri ringan setelah diberikan konsumsi rebusan daun salam. Hasil analisa data kuantitatif dengan uji statistik *Wilcoxon Signed Rank* menggunakan SPSS hasil uji statistik dengan signifikan 0,05 menghasilkan nilai P value = 0,000 lebih kecil dari nilai  $\alpha = 0,05$  ( $0,000 < 0,05$ ), artinya ada pengaruh konsumsi rebusan daun salam terhadap penurunan nyeri pasien osteoarthritis.

#### 5. REFERENSI

- Amirah, S., Wati, A., Putra, B., & Alani, F. W. (2020). Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai Antirheumatoid Arthritis pada Tikus yang Diinduksi Complete Freund's Adjuvants (CFA). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 77–83. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14581>
- Buana, D. C., Sudiana, I. K., & Nugraha, J. (2019). The potency of bay leaves extract (*Syzygium polyanthum*) as anti-inflammation in *Rattus norvegicus* induced with Complete Freund's Adjuvant. *Jurnal Teknologi Laboratorium*, 8(2), 64–69. <https://doi.org/10.29238/teknolabjournal.v8i2.177>
- Casamassima, D., Palazzo, M., Vizzarri, F., Coppola, R., Costagliola, C., Corino, C., & Di Costanzo, A. (2017). Dietary effect of dried bay leaves (*Laurus nobilis*) meal on some biochemical parameters and on plasma oxidative status in New Zealand white growing rabbit. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(5). <https://doi.org/10.1111/jpn.12584>
- Ding, C. (2005). Association between age and knee structural change: a cross sectional MRI



- based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(4), 549–555. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.023069>
- Eitner, A., Hofmann, G. O., & Schaible, H.-G. (2017). Mechanisms of Osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00349>
- Fu, K., Robbins, S. R., & McDougall, J. J. (2018). Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology*, 57(suppl\_4), iv43–iv50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex419>
- Groenewald, C. B., Murray, C. B., Battaglia, M., Scaini, S., & Quinn, P. D. (2022). Prevalence of Pain Management Techniques Among Adults With Chronic Pain in the United States, 2019. *JAMA Network Open*, 5(2), e2146697. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.46697>
- Hasegawa, M., Tone, S., Naito, Y., & Sudo, A. (2021). Possible Neuropathic Pain in Patients with Osteoarthritis of the Knee Before and After Total Knee Arthroplasty. *Journal of Pain Research*, 14, 3011–3015. <https://doi.org/10.2147/JPR.S330091>
- Kurniawan, R., Ahmad Faesol sp Rad, dr, & Kes, M. (n.d.). *Hubungan Usia Dengan Osteoarthritis Lutut Ditinjau Dari Gambaran Radiologi Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta*.
- Lee, E. H., Shin, J. H., Kim, S. S., Lee, H., Yang, S., & Seo, S. R. (2019). *Laurus nobilis* leaf extract controls inflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 6854–6864. <https://doi.org/10.1002/jcp.27434>
- Platini, H., Maulana, I., & Rosidin, U. (2018). Self Management Program Of Client With Arthritis Literature Review. In *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* (Vol. 18).
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Riset Media Keperawatan, J., Khotima, K., Lasmadasari, N., Sapta Bakti Bengkulu, Stik., & Mahakam Raya, J. (n.d.). *Efektivitas Pemberian Rebusan Daun Salam Dalam Mengurangi Rasa Nyeri Pada Pasien Gout Arthritis*.
- Shane Anderson, A., & Loeser, R. F. (2010). Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 24(1), 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.006>
- Staff, U. (2022). Nutraceutical Treatment in Knee Osteoarthritis&lt;br/&gt;— Arthritis-Presentation of a Dietary Plan by Means of Additional Nutraceuticals in Lieu of the Detrimental Side Effects of Current Conventional Medicine. *Open Journal of Orthopedics*, 12(07), 303–326. <https://doi.org/10.4236/ojo.2022.127030>
- Swastini, N. P., Ismunandar, H., Wintoko, R., Hadibrata, E., & Djausal, A. N. (2022). Faktor Resiko Osteoarthritis. *Medical Profession Journal of Lampung*, 12(1), 49–54. <https://doi.org/10.53089/medula.v12i1.329>
- Trachsel, L. A., Munakomi, S., & Cascella, M. (2024). *Pain Theory*.
- Trouvin, A.-P., & Perrot, S. (2018). Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine*, 85(4), 429–434. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.08.002>
- Tschon, M., Contartese, D., Pagani, S., Borsari, V., & Fini, M. (2021). Gender and Sex Are Key Determinants in Osteoarthritis Not Only Confounding Variables. A Systematic Review of Clinical Data. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), 3178. <https://doi.org/10.3390/jcm10143178>
- Yu, H., Huang, T., Lu, W. W., Tong, L., & Chen, D. (2022). Osteoarthritis Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms23094642>