

**UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) PADA TIKUS PUTIH GALUR
WISTAR DENGAN INDUKSI KARAGENAN**

SKRIPSI



**Oleh :
ANINDA FELLYSIA WIBOWO
NIM 19040008**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2023**

**UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) PADA TIKUS PUTIH
GALUR WISTAR DENGAN INDUKSI KARAGENAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)



Oleh :
ANINDA FELLYSIA WIBOWO
NIM 19040008

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2023**

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah diperiksa oleh pembimbing dan telah disetujui untuk mengikuti seminar hasil pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu kesehatan Universitas dr. Soebandi

Jember, 12 Juni 2023

Pembimbing I



Jenie Palupi, S.Kp., M.Kes
NIDN. 401906901

Pembimbing II



apt. Wima Anggitasari, M.Sc
NIDN. 0723099001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi penelitian yang berjudul “Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Galur Wistar Dengan Induksi Karagenan” telah diuji dan disahkan oleh Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan pada :

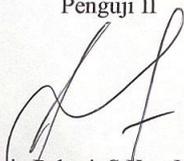
Hari : Senin
Tanggal : 12 Juni 2023
Tempat : Program Studi Sarjana Farmasi
Universitas dr. Soebandi Jember

Tim Penguji
Ketua Penguji,



M. Rofik Usman, S.Si., M.Si
NIDN. 0705019003

Penguji II



Jenie Palupi, S.Kp., M.Kes
NIDN. 401906901

Penguji III



apt. Wima Anggitasari, M.Sc
NIDN. 0723099001

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas dr. Soebandi,



apt. Lindawati Setyaningrum, M.Farm
NIDN. 0703068903

LEMBAR PENYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Aninda Fellysia Wibowo
Tempat, tanggal lahir : Kediri, 18 Februari 2000
NIM : 19040008

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Galur Wistar Dengan Induksi Karagenan” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang telah disebutkan sumbernya dan asli serta belum pernah diajukan pada institusi manapun serta bukan karya jiplakan. Skripsi ini murni gagasan dan rumusan saya sendiri kecuali arahan tim pembimbing. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi. Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa adanya paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik dan atau sanksi lainnya, sesuai dengan norma yang berlaku jika dikemudian hari tidak benar.

Jember, 12 Juni 2023

Yang menyatakan,



Aninda Fellysia Wibowo

NIM. 19040008

SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR
DENGAN INDUKSI KARAGENAN**

**Oleh:
Aninda Felysia Wibowo
NIM. 19040008**

Dosen Pembimbing Utama : Jenie Palupi, S.Kp., M.Kes

Dosen Pembimbing Anggota : apt. Wima Anggitasari, M.Sc

LEMBAR PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW, skripsi ini saya persembahkan untuk orang-orang terdekat yang saya sayangi :

1. Kedua orangtua tercinta, Ayah Agus Wibowo dan Mama Retiyanik atas kasih sayang dan cinta tiada henti, doa yang selalu teriring, nasihat, perjuangan dan pengorbanan untuk penulis dan dukungan secara moril maupun spiritual serta sumber inspirasi dan motivasi penulis untuk selalu mengejar mimpi dan cita-cita untuk memberikan yang terbaik. Seluruh kesuksesan dan pencapaian hal baik di masa mendatang adalah karena dan untuk kalian.
2. Keluarga Papa Teguh Wiyono, Mami Wiwin Esti, Kakak Williagandis Eka Rahmawati dan Andri Kiswanto serta Adik Calvin Akbar Wibowo yang menyayangi penulis dan selalu mendukung serta mengarahkan penulis.
3. Dosen pembimbing ibu Jenie Palupi, S.Kp., M.Kes selaku pembimbing I dan ibu apt Wima Anggitasari, M.Sc selaku pembimbing II serta Bapak M. Rofik Usman, S.Si., M.Si selaku penguji yang telah banyak memberikan arahan, bantuan, saran, waktu serta perhatiannya dalam penulisan skripsi ini.
4. Diri sendiri (*Anine*) yang tidak berhenti berjalan dengan kerja keras dan tidak berhenti berjuang ditengah hari-hari yang tidak selalu berjalan sesuai rencana. Terimakasih atas segala hal membanggakan dan setiap moment berharga yang telah terjadi.
5. *My fav human*. Yohan Meyko Pradana yang selalu menjadi *support system*, *moodbooster* dan selalu mendukung apapun yang penulis pilih untuk masa depan.
6. Uhuy geng. Falakh Noferyana Hartania Wati dan Indri Ilmiyatul Hasanah yang merupakan *bestie* sekaligus teman penelitian yang selalu menjadi penyemangat dan memberikan *impact* positif sebagai sahabat dan keluarga baru.

7. Wabah geng. Indri Rachmawati, Anisa Agustina dan Maulidya Tasya yang memberikan dukungan dan menemani penulis di moment penting.
8. Wacana geng. Atikah dan Azza yang memberikan hiburan dan informasi menyenangkan ditengah hiruk pikuk kepusingan perkuliahan.
9. Teman-teman seperjuangan Kelas 19A dan teman-teman angkatan 2019 atas kebersamaan dan dukungannya.
10. Almamater kebanggaan, Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi Jember.
11. Tanpa mengurangi rasa hormat, semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu oleh penulis yang telah membantu selama proses penyusunan skripsi ini berlangsung.

MOTTO

“Jangan membuat sesuatu yang sepele menjadi sumber penderitaan dengan menghabiskan waktu dan tenaga untuk memikirkannya tanpa henti.”

-Aninda Fellysia Wibowo-

“To fall in love with yourself is the first secret to happiness”

-Robert Morely-

ABSTRAK

Wibowo, Aninda Fellysia,* Palupi, Jenie,** Anggitasari, Wima***. 2023. **Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Galur Wistar Dengan Induksi Karagenan**. Skripsi. Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi.

Latar Belakang: Inflamasi diartikan sebagai suatu reaksi perlindungan yang normal terjadi pada jejas jaringan yang diakibatkan oleh adanya trauma fisik, zat kimia yang mengganggu, atau agen mikrobiologik. Prevalensi inflamasi tahun 2019 mencapai 9,6% pada laki-laki dan 18,0% pada perempuan. Penggunaan obat antiinflamasi memberikan efek samping tidak diharapkan yang dapat diminimalisir dengan pemanfaatan bahan alam. Daun melinjo merupakan salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antiinflamasi dengan kandungan zat berupa flavonoid, alkaloid, saponin serta tannin. Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada tikus putih galur wistar dengan diinduksi karagenan.

Metode: Desain penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorium dengan menggunakan hewan uji tikus putih galur wistar.

Hasil Penelitian: Hasil uji aktivitas antiinflamasi didapatkan persentase inhibisi pada kelompok kontrol positif sebesar 79,04%, pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB sebesar 67,42%, dosis 200 mg/KgBB sebesar 71,50% serta pada dosis 400 mg/KgBB sebesar 76,47% yang merupakan dosis paling efektif. Data yang diperoleh dianalisis ANOVA pada tingkat kepercayaan 95%.

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun melinjo memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan. Dosis efektif ekstrak etanol daun melinjo sebagai agen antiinflamasi pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan yaitu 400 mg/KgBB.

Kata kunci : Antiinflamasi, Daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.), Karagenan

Keterangan :

* Peneliti

** Pembimbing 1

*** Pembimbing 2

ABSTRACT

Wibowo, Aninda Fellysia,* Palupi, Jenie,** Anggitasari, Wima***. 2023. **Anti-inflammatory Activity Test of the Ethanol Extract of Melinjo Leaves (*Gnetum gnemon* L.) in Wistar Strain White Rats with Carrageenan Induction.** Skripsi. Pharmacy Study Program University dr. Soebandi.

Background: Inflammation is defined as a normal protective response to tissue injury caused by physical trauma, irritating chemical substances, or microbiological agents. The prevalence of inflammation in 2019 reached 9.6% in men and 18.0% in women. The use of anti-inflammatory drugs provides unexpected side effects that can be minimized by using natural ingredients. Melinjo leaf is a plant that has anti-inflammatory activity containing substances such as flavonoids, alkaloids, saponins, and tannins. This study aims to determine the anti-inflammatory activity of the ethanol extract of melinjo leaves (*Gnetum gnemon* L.) in white wistar rats induced by carrageenan.

Methods: The research design used was laboratory experimental using white Wistar rats as test animals.

Results: The results of the anti-inflammatory activity test showed that the percentage of inhibition in the positive control group was 79.04%, in the treatment group melinjo leaf ethanol extract at a dose of 100 mg/KgBW was 67.42%, at a dose of 200 mg/KgBW was 71.50% and in a dose of 400 mg/KgBW of 76.47% which is the most effective dose. The data obtained were analyzed by ANOVA at the 95% confidence level.

Conclusion: The ethanol extract of melinjo leaves has anti-inflammatory activity in carrageenan-induced white wistar rats. The effective dose of ethanol extract of melinjo leaves as an anti-inflammatory agent in white wistar rats with carrageenan induction was 400 mg/Kg BW.

Keywords: Anti-inflammatory, Melinjo leaves (*Gnetum gnemon* L.), Carrageenan

Description :

* Researcher

** Advisor 1

*** Advisor 2

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menuntaskan skripsi yang berjudul **“Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Galur Wistar dengan Induksi Karagenan”**. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada :

1. Bapak Andi Eka Pranata, S.ST, S.Kep.,Ns.,M.Kes selaku Rektor Universitas dr. Soebandi.
2. apt. Lindawati Setyaningrum, M.Farm selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi Jember.
3. Ibu apt. Dhina Ayu Susanti, M. Kes selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember.
4. Ibu Jenie Palupi, S. Kp., M.Kes selaku Dosen Pembimbing Utama.
5. Ibu apt. Wima Anggitasari, M.Sc selaku Dosen Pembimbing Anggota.

Penulis menyadari bahwa terdapat kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, sehingga penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun demi kemajuan di masa yang akan datang.

Jember, 12 Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI	vi
LEMBAR PERSEMBAHAN	vii
MOTTO	ix
ABSTRAK	x
ABSTRAK	xi
KATA PENGANTAR	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR BAHASA ASING	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan	5
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat	6
1.5 Keaslian Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tanaman Daun Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	8
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Melinjo	8
2.1.2 Nama Daerah Tanaman Melinjo	9
2.1.3 Morfologi.....	9
2.1.4 Kandungan Kimia Daun Melinjo	10
2.1.5 Manfaat Melinjo	15
2.2 Inflamasi.....	16

2.2.1	Definisi	16
2.2.2	Klasifikasi Inflamasi.....	17
2.2.3	Etiologi Inflamasi	21
2.2.4	Mediator Inflamasi	24
2.2.5	Tanda-Tanda Inflamasi.....	26
2.2.6	Mekanisme Inflamasi	28
2.3	Tinjauan Tentang Obat Antiinflamasi.....	30
2.3.1	Obat Antiinflamasi Non Steroid.....	30
2.3.2	Obat Antiinflamasi Steroid.....	32
2.3.3	Natrium Diklofenak.....	32
2.3.4	Sifat Fisikokimia	35
2.3.5	Mekanisme Kerja	37
2.4	Simplisia.....	38
2.4.1	Karakteristik Simplisia	38
2.4.2	Penggolongan Simplisia	39
2.4.3	Proses Pengolahan Simplisia.....	40
2.5	Ekstrak dan Ekstraksi	43
2.5.1	Definisi Ekstrak	43
2.5.2	Definisi Ekstraksi	43
2.5.3	Macam-Macam Ekstraksi.....	44
2.5.4	Macam-Macam Ekstrak	45
2.5.5	Metode Ekstraksi	45
2.6	Pelarut.....	50
2.7	CMC Na (Carboxyl Methyl Cellulose).....	51
2.8	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Wistar	52
2.9	Pletismometer.....	54
2.10	Karagenan.....	55
2.10.1	Jenis Karagenan.....	56
2.10.2	Mekanisme Kerja Karagenan	58
BAB 3 KERANGKA KONSEP.....		60
3.1	Kerangka Konseptual	60
3.2	Hipotesis Penelitian.....	61
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		62
4.1	Desain Penelitian.....	62
4.2	Populasi dan Sampel	62
4.2.1	Populasi	62
4.2.2	Sampel	62
4.3	Tempat Penelitian.....	65

4.4	Waktu Penelitian	65
4.5	Variabel Penelitian	65
4.5.1	Variabel Independen (Variabel Bebas)	65
4.5.2	Variabel Dependensi (Variabel Terikat)	65
4.6	Definisi Operasional.....	66
4.7	Pengumpulan Data	67
4.7.1	Teknik Pengumpulan Data	67
4.7.2	Determinasi Tanaman.....	67
4.8	Instrumen Penelitian.....	67
4.8.1	Alat Penelitian	67
4.8.2	Bahan Penelitian.....	68
4.9	Penyiapan Bahan yang Digunakan.....	68
4.9.1	Pembuatan Simplisia	68
4.9.2	Pembuatan Ekstrak	69
4.9.3	Dosis Ekstrak Etanol Daun Melinjo	70
4.9.4	Dosis Natrium Diklofenak.....	70
4.9.5	Pembuatan Suspensi CMC Na 0,5%	71
4.9.6	Pembuatan Suspensi Natrium Diklofenak.....	71
4.9.7	Pembuatan Suspensi Karagenan 1%	71
4.10	Skrining Fitokimia.....	71
4.10.1	Uji Senyawa Flavonoid	71
4.10.2	Uji Senyawa Alkaloid	72
4.10.3	Uji Senyawa Saponin	72
4.10.4	Uji Senyawa Tannin	72
4.11	Uji Aktivitas Antiinflamasi	73
4.11.1	Persiapan Hewan Uji	73
4.11.2	Pengujian Aktivitas Antiinflamasi	74
4.12	Pengolahan dan Analisis Data.....	75
4.13	Etika Penelitian	76
BAB 5	HASIL PENELITIAN	78
5.1	Data Umum	78
5.1.1	Determinasi Tanaman.....	78
5.1.2	Rendemen Ekstrak.....	78
5.1.3	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Kontrol Negatif.....	79
5.2	Data Khusus	81
5.2.1	Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia yang Terkandung Dalam Ekstrak Etanol Daun Melinjo	81
5.2.2	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Kontrol Positif	82
5.2.3	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 100 mg/KgBB	83

5.2.4	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 200 mg/KgBB	84
5.2.5	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 400 mg/KgBB	86
5.2.6	Analisis Dosis Esktrak Etanol Daun Melinjo yang Paling Efektif.....	87
BAB 6 PEMBAHASAN		94
6.1	Identifikasi Kandungan Zat Pada Ekstrak Etanol Daun Melinjo	94
6.2	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Kontrol Positif	98
6.2.1	Persentase Volume Edema	98
6.2.2	Persentase Inhibisi.....	102
6.3	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 100 mg/KgBB.....	103
6.3.1	Persentase Volume Edema	103
6.3.2	Persentase Inhibisi.....	103
6.4	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 200 mg/KgBB.....	105
6.4.1	Persentase Volume Edema	105
6.4.2	Persentase Inhibisi.....	105
6.5	Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 400 mg/KgBB.....	106
6.5.1	Persentase Volume Edema	106
6.5.2	Persentase Inhibisi.....	107
6.6	Analisis Dosis Ekstrak Etanol Daun Melinjo yang Paling Efektif...108	
6.6.1	Persentase Volume Edema	108
6.6.2	Persentase Inhibisi	110
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		117
7.1	Kesimpulan.....	117
7.2	Saran.....	117
DAFTAR PUSTAKA		118
LAMPIRAN.....		127

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 4.1 Definisi Operasional	66
Tabel 5.1 Hasil Esktraksi daun Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	79
Tabel 5.2 Data Pengukuran Volume Edema Kelompok Kontrol Negatif.....	80
Tabel 5.3 Persentase Volume Edema dan Persentase Inhibisi Kelompok Kontrol Negatif	81
Tabel 5.4 Skrining Fitokimia	81
Tabel 5.5 Data Pengukuran Volume Edema Kelompok Kontrol Positif.....	82
Tabel 5.6 Persentase Volume Edema dan Persentase Inhibisi Kelompok Kontrol Positif.....	83
Tabel 5.7 Data Pengukuran Volume Edema Kelompok Kontrol Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 100 mg/KgBB.....	83
Tabel 5.8 Persentase Volume Edema dan Persentase Inhibisi Kelompok Perlakuan Dosis 100 mg/KgBB.....	84
Tabel 5.9 Data Pengukuran Volume Edema Kelompok Kontrol Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 200 mg/KgBB.....	85
Tabel5.10Persentase Volume Edema dan Persentase Inhibisi Kelompok Perlakuan Dosis 200 mg/KgBB.....	85
Tabel 5.11 Data Pengukuran Volume Edema Kelompok Kontrol Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 400 mg/KgBB.....	86
Tabel5.12Persentase Volume Edema dan Persentase Inhibisi Kelompok Perlakuan Dosis 400 mg/KgBB.....	87
Tabel 5.13 Pengukuran Volume Edema.....	89
Tabel 5.14 Persentase Inhibisi Masing-Masing Kelompok Perlakuan	91

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Daun Melinjo.....	9
Gambar 2.2	Struktur Flavonoid.....	12
Gambar 2.3	Struktur Saponin.....	13
Gambar 2.4	Struktur Alkaloid.....	14
Gambar 2.5	Struktur Tannin.....	15
Gambar 2.6	Inflamasi Akut.....	19
Gambar 2.7	Inflamasi Kronik.....	21
Gambar 2.8	Patogenesis dan Gejala Peradangan.....	28
Gambar 2.9	Proses Terjadinya Inflamasi.....	29
Gambar 2.10	Peranan Metabolit Asam Arakidonat dalam Inflamasi.....	30
Gambar 2.11	Struktur Kimia Natrium Diklofenak.....	35
Gambar 2.12	Sintesis Prostaglandin.....	37
Gambar 2.13	Skema Perbedaan Stimulus dan Fungsi COX-1 dan COX-2.....	38
Gambar 2.14	<i>Rattus norvegicus</i> Galur Wistar.....	54
Gambar. 2.15	Plestismometer.....	55
Gambar 2.16	Karagenan Kappa.....	57
Gambar 2.17	Karagenan Lambda.....	57
Gambar 2.18	Karagenan Iota.....	58
Gambar 3.1	Kerangka Konsep.....	60
Gambar 4.1	Kelompok Perlakuan.....	63
Gambar 4.2	Langkah-Langkah Pembuatan Simplisia.....	69
Gambar 4.3	Pengujian Aktivitas Antiinflamasi.....	74
Gambar 5.1	Rata-Rata Pengukuran Volume Edema Pada Msing-Masing Kelompok.....	90

DAFTAR SINGKATAN

AUC	: Area Under Curve
CMC Na	: Carboxy Methyl Cellulose Natrium
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CYP2C	: Protein sitokrom P450 2C
CYP3A	: Protein sitokrom P450 3A
LTA4	: Leukotrien A4
LTB4	: Leukotrien B4
LTC4	: Leukotrien C4
LTD4	: Leukotrien D4
LTE4	: Leukotrien E4
LXA4	: Lipoksin A4
NSAID	: <i>Non Steroid Anti-Inflammatory Drug</i>
OA	: Osteoarthritis
P450	: Sitokrom P450
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostagliklin
TXA2	: Tromboksan A2

DAFTAR BAHASA ASING

Beaker glass	: Gelas piala
Colare	: Menyerkai
First Pass Effect	: Efek lintas pertama
Funciolaesa	: Hilangnya fungsi
Handling	: Penanganan
Highly-metabolized	: Metabolisme tinggi
Inflammare	: Membakar
Kontinyu	: Berkesinambungan
Like dissolve like	: Senyawa akan larut dengan pelarut yang sesuai
Macerare	: Melunakkan
Non Selective	: Tidak selektif
Per	: Menembus
Rattus norvegicus	: Tikus
Well-absorbed	: Diserap dengan baik
Wild Crop	: Tanaman liar

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi diartikan sebagai suatu reaksi perlindungan yang normal terjadi pada jejas jaringan yang diakibatkan oleh adanya trauma fisik, zat kimia yang mengganggu, atau agen mikrobiologik. Saat terjadi rangsangan, zat seperti histamin, bradikinin, prostaglandin serta serotonin dilepaskan sehingga mengakibatkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dinding kapiler (Sriwijaya *et al*, 2017). Terjadinya perangsangan pada reseptor nyeri, mengakibatkan cairan yang mengandung protein keluar dari pembuluh darah kapiler (sel). Adanya peningkatan peredaran darah pada tempat cedera, mengakibatkan bermigrasinya sel fagosit (leukosit) ke tempat cedera untuk melakukan penghambatan zat-zat yang diklaim berbahaya. Apabila fagositosis berlangsung secara berlebihan justru akan menaikkan proses inflamasi yang ditandai dengan munculnya kemerahan, bengkak, panas, nyeri dan hilangnya fungsi asal jaringan (Priyanto, 2008).

Terjadinya inflamasi akan mengakibatkan kerusakan sel yang disebabkan karena adanya stimulus, sel akan membentuk asam arakidonat melalui pelepasan fosfolipid oleh fosfolipase. Proses metabolisme asam arakidonat terjadi melalui dua jalur yaitu siklooksigenase yang menyintesis prostaglandin serta lipooksigenase yang menyintesis leukotriene (Fitriyanti *et al*, 2020). Inflamasi dapat diklasifikasikan menjadi dua pola dasar, yaitu inflamasi akut dan kronis (Setiani *et al*, 2020). Inflamasi akut menunjukkan

respon yang relatif cepat ditandai adanya reaksi yang dapat memicu terjadinya vasodilatasi yang melibatkan sel mast dan memicu aktivitas eosinofil (Harlim, 2018). Apabila terjadi kegagalan pada inflamasi akut selama berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun dapat menyebabkan inflamasi kronik yang menunjukkan masih adanya rangsangan proinflamasi. Peningkatan limfosit dan makrofag pada inflamasi kronik memiliki hubungan dengan proliferasi vaskular dan fibrosis (Abbas *et al*, 2007).

Inflamasi dapat menjadi tanda suatu penyakit, salah satu penyakit degeneratif yang seringkali terjadi pada usia lanjut dengan tanda seperti inflamasi adalah osteoarthritis (OA). Menurut *World Health Organization* (2019) diperkirakan terjadi pada usia diatas 60 tahun dengan rincian 9,6% laki-laki dan 18,0% perempuan. Telah dilaporkan prevalensi OA yang terjadi di Asia berkisar 20,5% sampai 68,0% (Aimi *et al*, 2019). Di Indonesia melalui data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 tercatat prevalensi OA sebesar 7,3% dengan rincian 6,1% terjadi pada laki-laki dan 8,5% pada perempuan, sedangkan di Jawa Timur didapatkan data sebesar 26,9% dan khususnya di Jember tercatat sebesar 50,3% yang mayoritas terjadi pada petani (Sasono *et al*, 2020).

Pengobatan inflamasi dapat diatasi dengan pemberian agen antiinflamasi berupa obat sintetik yaitu golongan NSAID (*non steroid anti-inflammatory drug*) dan steroid. NSAID selain memiliki efek terapeutik juga memiliki efek samping yang tidak diharapkan. NSAID digolongkan menjadi dua yaitu NSAID selektif yang dapat menghambat COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) dengan

harapan terbebas dari efek samping pada saluran cerna tetapi justru dapat memberikan efek samping pada kardiovaskular dan yang dapat melakukan penghambatan pada COX-1 dan COX-2 yaitu NSAID *non selective* yang memiliki kecenderungan menginduksi ulser lambung hingga perdarahan gastrointestinal khususnya pada usia lanjut (Fitriyanti *et al*, 2020). Oleh karena itu, perlu adanya pengobatan sebagai terapi alternatif tambahan untuk mengobati serta mengendalikan peradangan dengan efek samping yang relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan penggunaan obat sintetik (Monida, 2019).

Maraknya tren eksplorasi tanaman serta pemanfaatannya terhadap kebutuhan masyarakat dalam mengobati penyakit merupakan fenomena yang terjadi saat ini (Audina *et al*, 2018). Dari banyaknya tanaman yang belum dilakukan pembuktiaan potensi dan khasiat melalui uji klinik yaitu salah satunya daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.). Daun melinjo yang disebut sebagai tanaman perennial didalamnya terkandung metabolit sekunder berupa flavonoid, saponin, alkaloid, serta tannin yang berpotensi sebagai antiinflamasi (Ananda *et al*, 2016).

Berdasarkan uraian, daun melinjo memiliki potensi dikembangkan menjadi obat yang dapat memberikan efek terapi dengan efek samping yang lebih rendah sehingga peneliti tertarik untuk melakukan pengujian aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun melinjo pada dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB dan 400 mg/KgBB terhadap tikus putih galur wistar yang diinduksi

karagenan menggunakan natrium diklofenak sebagai pembanding dan dapat digunakan sebagai acuan dasar penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengidentifikasi zat yang terkandung pada ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antiinflamasi pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan.
- 2) Mengidentifikasi uji aktivitas antiinflamasi kelompok kontrol positif (natrium diklofenak) pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan.
- 3) Mengidentifikasi uji aktivitas antiinflamasi kelompok perlakuan (ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB) pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan.

- 4) Mengidentifikasi uji aktivitas antiinflamasi kelompok perlakuan (ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB) pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan.
- 5) Mengidentifikasi uji aktivitas antiinflamasi kelompok perlakuan (ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB) pada kaki tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan.
- 6) Menganalisis dosis ekstrak etanol daun melinjo yang paling efektif sebagai antiinflamasi pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Pada bidang ilmu kesehatan khususnya kefarmasian herbal dapat menambah pengetahuan terkait bahan alam berkhasiat yaitu daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai alternatif obat antiinflamasi.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Penelitian

Menjadi acuan dan dasar pengembangan atau penemuan obat-obat terbaru yang berasal dari bahan alam (daun melinjo) untuk penelitian berikutnya.

1.4.3 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi dalam perkembangan ilmu kefarmasian melalui penelitian pengobatan daun melinjo sebagai antiinflamasi terhadap pengembangan penelitian berdasar bahan alam.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan informasi berupa bukti ilmiah mengenai potensi yang dihasilkan dari daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai obat alternatif antiinflamasi.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel keaslian penelitian uji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan sebagai berikut :

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Persamaan	Perbedaan
Kurniawan <i>et al</i> (2021)	<ol style="list-style-type: none"> Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan galur wistar Sampel yang digunakan ekstrak daun melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) Kontrol negatif CMC Na 0,5% Kontrol positif natrium diklofenak dengan dosis 4,5mg/KgBB 	<ol style="list-style-type: none"> Metode ekstraksi yang digunakan pada jurnal adalah maserasi 3 x 24 jam sedangkan pada penelitian adalah remaserasi 3 x 24 jam Pelarut yang digunakan aquadest pada jurnal dan pada penelitian menggunakan etanol 96% Konsentrasi pemberian dosis ekstrak etanol daun melinjo pada jurnal yaitu 363 mg/KgBB, 463 mg/KgBB, dan 563 mg/KgBB sedangkan pada penelitian ini sebesar 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB Pengujian aktivitas antiinflamasi pada jurnal adalah AUC sedangkan pada penelitian yaitu persentase inhibisi edema Induksi karagenan yang digunakan pada jurnal 2% dan pada penelitian 1%
Safwan <i>et al</i> (2016)	<ol style="list-style-type: none"> Sampel yang digunakan ekstrak etanol daun melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) Kontrol negatif CMC Na 0,5% 	<ol style="list-style-type: none"> Pada jurnal melakukan pengujian analgetik sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan yaitu pengujian antiinflamasi Metode yang digunakan untuk ekstraksi pada jurnal maserasi 3 x 24 jam sedangkan pada penelitian remaserasi 3 x 24 jam

Penelitian	Persamaan	Perbedaan
		3. Kontrol positif pada jurnal menggunakan asam mefenamat 1,3 mg/KgBB sedangkan pada penelitian ini menggunakan natrium diklofenak dengan dosis 4,5 mg/KgBB
Widarto <i>et al</i> (2021)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan galur wistar digunakan sebagai hewan uji Sampel yang digunakan ekstrak daun melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) 2. Kontrol negatif CMC Na 0,5% 3. Natrium diklofenak dengan dosis 4,5mg/KgBB digunakan sebagai kontrol positif 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metode ekstraksi yang digunakan pada jurnal adalah maserasi 3 x 24 jam sedangkan pada penelitian adalah remaserasi 3x24 jam 2. Pelarut yang digunakan etanol 70% pada jurnal dan pada penelitian menggunakan etanol 96% 3. Dosis ekstrak etanol daun melinjo yang digunakan pada jurnal yaitu 363 mg/KgBB, 463 mg/KgBB, dan 563 mg/KgBB sedangkan pada penelitian ini sebesar 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)

Tanaman melinjo berasal dari Mizoram, Assam di India, Indonesia, Thailand selatan, Malaysia, Filipina, Australia, dan Fiji (Tanamal *et al*, 2017). Melinjo dapat tumbuh pada daerah 0-1200 mdpl (Ofori *et al*, 2020). Di Indonesia, melinjo yang termasuk dalam produk hortikultura yang memiliki nilai guna berupa pemanfaatannya untuk dikonsumsi manusia mulai dari daun, batang, bunga, biji, akar hingga kulitnya tetapi pemanfaatannya sangat kurang hanya sebagai tanaman untuk produk olahan makanan seperti sayur dan bahan baku pembuatan emping (Barua *et al*, 2015). Khususnya daun melinjo memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat tradisional dengan beberapa kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin (Ananda *et al*, 2016).

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Melinjo

Menurut Rahayu (2021) taksonomi tanaman melinjo sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Gymnospermae
Kelas	: Gnetopsida
Sub Kelas	: Gnetidae
Ordo	: Gnetales
Famili	: Gnetaceae

Genus : *Gnetum*

Spesies : *Gnetum gnemon*



Gambar 2.1 Daun Melinjo (Rahayu *et al*, 2021)

2.1.2 Nama Daerah Tanaman Melinjo

Melinjo di Indonesia memiliki nama lokal atau nama daerah diantaranya Melinjo, Emping Melinjo, Belinjo, Meninjo, Bagu, Bago, Blinjo, Eso, So, Trangkil, Ki-Trangkil, Maninjo dan Tangkil Sake (Anisong *et al*, 2022).

2.1.3 Morfologi

Melinjo yang merupakan tanaman asli Indonesia memiliki tinggi hingga 15 meter (50 ft) yang mulai berbuah pada usia 3 sampai 4 tahun, umumnya ditemukan pada dataran rendah di daerah kering, lembab, terbuka dengan tanah yang kurang subur. Selain itu melinjo dapat dengan mudah ditemukan di tepi aliran sungai baik melinjo yang tumbuh secara liar maupun budidaya (Lim, 2012). Tanaman melinjo di Indonesia dikategorikan menjadi tiga macam berdasarkan

bentuk cangkang dimasing-masing daerah tanam (Rahayu *et al*, 2021). Melinjo bercangkang keras umumnya disebut melinjo sedangkan melinjo dengan cangkang lunak disebut dengan tangkil. Tangkil melinjo yang telah tua dan berwarna merah tetapi sebagian dari cangkanya tetap lunak seperti cangkang melinjo muda, serta melinjo yang batangnya menjalar yang banyak ditemukan di hutan pantai pulau Jawa bagian selatan (Rahayu *et al*, 2021).

Melinjo merupakan tanaman tahunan dengan daun berbentuk oval berujung tumpul berukuran 10 sampai 20 cm dengan lebar 4 sampai 7 cm yang merupakan daun tunggal berwarna hijau dan tepi daun rata serta memiliki tulang daun yang menyirip, berbatang kokoh, bunga jantan ataupun bunga betina dalam satu pohon hanya terdapat salah satu saja, buah berwarna kuning, jingga kemerahan dalam kondisi matang dan ungu kemerahan, berbiji terbuka (Gymnospermae) yang bijinya terbungkus oleh selaput atau kulit (Khorani, 2013).

2.1.4 Kandungan Kimia Daun Melinjo

Kandungan senyawa kimia dengan aktivitas yang dapat bermanfaat bagi kesehatan tubuh pasti dimiliki oleh setiap tanaman (Suherman *et al*, 2019). Daun melinjo memiliki kandungan senyawa kimia sebagai berikut:

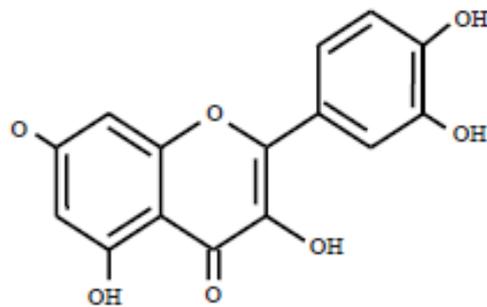
1) Flavonoid

Termasuk dalam golongan terbesar dari senyawa fenol (Pustaka, 2013). Pada bidang ilmu kesehatan flavonoid dapat

bekerja sebagai antiinflamasi, antioksidan, antidiabetes serta antibakteri (Panche *et al*, 2016). Flavonoid diklasifikasikan menjadi tujuh tipe yaitu flavon, flavonol, flavanon, kalkon, xanton, isofavon, dan biflavon. Pada daun, buah, dan bunga sering ditemukan salah satu dari klasifikasi flavonoid dalam bentuk glukosida adalah flavon, sedangkan flavonoid khusus yang dapat dibuktikan memiliki energi ikatan pada siklus siklooksigenase dan berpotensi sebagai antiinflamasi adalah flavonol, flavon, serta isoflavon (Madeswaran *et al*, 2012).

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antiinflamasi yaitu menghambat aktivitas siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga menghambat biosintesis prostaglandin dan leukotrien (Widarto *et al*, 2021). Menghambat pelepasan asam arakidonat sehingga sintesis histamin, prostaglandin, leukotrien, dan tromboksan dapat menurunkan edema yang terjadi (Suleman *et al*, 2022). Menghambat sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotelial serta fase eksudasi dan proliferasi dari proses radang (Prमितaningastuti, 2017). Serta menghambat akumulasi leukosit di daerah inflamasi, terjadinya akumulasi menyebabkan edema. Leukosit akan bergerak bebas pada keadaan normal disepanjang dinding endotel. Saat proses inflamasi sedang berlangsung, leukosit menjadi immobil dan merangsang terjadinya degranulasi netrofil hal tersebut disebabkan oleh

berbagai mediator yang menyebabkan adhesi leukosit ke dinding endotel. Penurunan jumlah leukosit immobil dan berkurangnya aktivasi komplemen dapat menurunkan adhesi leukosit ke endotel serta akan mengakibatkan penurunan respon inflamasi tubuh. dengan pemberian flavonoid.



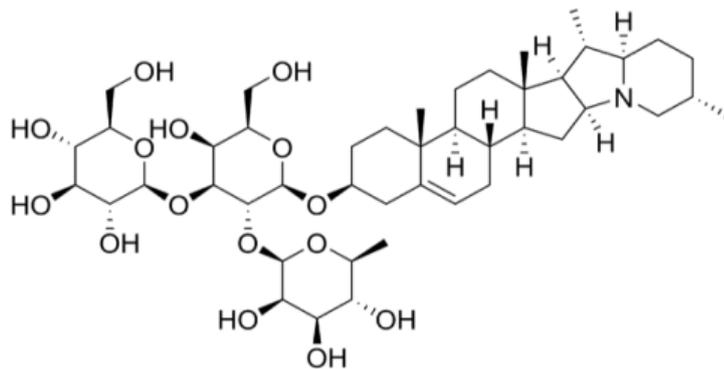
Gambar 2.2 Struktur Flavonoid (Redha, 2010)

2) Saponin

Kandungan dalam tanaman yang merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder adalah saponin (Dumanau *et al* 2015). Secara keseluruhan organ tanaman seperti akar, batang, daun, buah dan bunga mengandung saponin (Adawiyah, 2012). Saponin mempunyai bagian utama yang merupakan turunan triterpen dengan sedikit steroid. Termasuk dalam kelompok jenis senyawa dengan komponen organik yang memiliki kapasitas steroid yang baik. Berdasarkan sifat kimianya, saponin digolongkan menjadi dua golongan yaitu steroid dengan 27 atom C dan triterpenoid dengan 30 atom (Bogoriani, 2008). Pada tanaman monokotil ditemukan adanya saponin steroid dapat

sedangkan dalam sebagian besar tanaman dikotil ditemukan kandungan saponin triterpenoid (Sparg *et al*, 2004).

Saponin merupakan senyawa yang memiliki karakteristik mengandung adanya ikatan aglikon polisiklik dengan satu atau lebih gula (Suleman *et al*, 2022). Telah dibuktikan bahwa saponin memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antibiotik, antifungi, antivirus serta antiulcer (Fitriyani *et al*, 2012). Mekanisme saponin dengan melakukan penghambatan pembentukan eksudat dan permeabilitas vaskular (Audina *et al*, 2018).



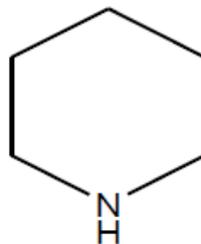
Gambar 2.3 Struktur Saponin (Minarno, 2016)

3) Alkaloid

Alkaloid sebagai salah satu kandungan senyawa kimia yang dapat ditemukan tanaman seperti pada bagian daun, ranting, biji, dan kulit batang (Simbala, 2009). Metabolit sekunder terbanyak yang memiliki atom nitrogen (N) dan bersifat basa yang umumnya berada dalam gabungan sistem siklik. Bersirikan padat kristal meskipun dalam suhu kamar dapat mencair, memiliki rasa yang pahit dan pada pelarut organik dapat larut dalam bentuk

bebas atau basanya, mayoritas senyawa alkaloid bersumber dari tanaman angiospermae berkisar lebih dari 20% (Wink, 2008).

Dalam bidang kesehatan, alkaloid mempunyai nilai farmakologi dan fisiologinya yang menonjol sehingga dimanfaatkan sebagai pengobatan. Alkaloid dapat berperan sebagai antiinflamasi, antidiare, antidiabetes, antimalaria dan antimikroba, memacu sistem saraf, mengontrol tekanan darah dan melawan infeksi mikroba (Ningrum *et al*, 2016). Mekanisme alkaloid dapat berperan sebagai agen antiinflamasi dengan meningkatkan atau mengurangi proses pensinyalan gen-gen yang ikut terlibat selama proses terjadinya inflamasi untuk mengaktifkan reseptor glukokortikoid (Amir *et al*, 2019).



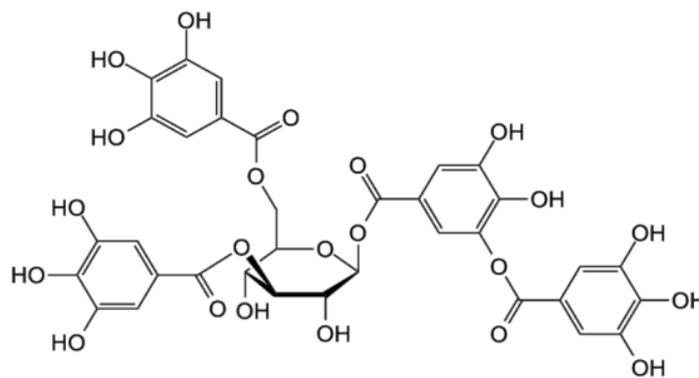
Gambar 2.4 Struktur Alkaloid (Robinson, 1995)

4) Tannin

Tannin adalah senyawa metabolik sekunder golongan polifenol dengan berat molekul besar yang terdapat pada beberapa tanaman (Sujarnoko, 2012). Berasal dari bagian senyawa flavonoid berkat mempunyai bentuk dengan dua cincin aromatik yang terikat oleh tiga atom karbon (Hidjrawan, 2018). Menurut Bhat *et al* (2014)

tannin bersifat hidrofobik karena adanya cincin benzena dalam molekulnya sehingga akan lebih banyak terekstrak jika menggunakan pelarut etanol.

Kandungan senyawa kimia (tannin) memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, astringen, antidiare, diuretik, dan antiseptik (Fitriyani *et al*, 2012). Mekanisme kerja tannin dengan menangkal radikal bebas dan menghambat sitokin proinflamasi (Fitriyanti *et al*, 2020). Penelitian yang telah dilakukan oleh Hardani (2015) mengatakan bahwa tannin memiliki kemampuan menjadi agen antiinflamasi melalui neutrofil, monosit dan makrofag dengan melakukan penghambatan produksi oksidan



Gambar 2.5 Struktur Tannin (Hidjrawan, 2018)

2.1.5 Manfaat Melinjo

Masyarakat mengenal tanaman melinjo hanya dapat digunakan sebagai bahan dasar pengolahan makanan, pada kenyataannya melinjo mempunyai potensi cukup besar bagi kesehatan tubuh (Manner dan Elevitch, 2008). Bagi kesehatan tubuh melinjo terbukti dapat bermanfaat sebagai antioksidan (Cornelia *et al*, 2010). Selain itu dapat

menurunkan kadar gula darah, bergizi tinggi, mencegah kanker, berpotensi menurunkan kadar asam urat (Sari *et al*, 2019) serta sebagai antiinflamasi karena mengandung flavonoid tannin, saponin, dan alkaloid (Arsanti, 2017).

2.2 Inflamasi

2.2.1 Definisi

Inflamasi bersumber dari kata *inflammare* yang memiliki arti membakar yaitu suatu reaksi perlindungan yang normal terjadi pada jejas jaringan yang diakibatkan oleh adanya trauma fisik, zat kimia yang mengganggu, atau agen mikrobiologik. Saat terjadi rangsangan, zat seperti histamin, bradikinin, prostaglandin serta serotonin dilepaskan sehingga mengakibatkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dinding kapiler (Sriwijaya *et al*, 2017). Dapat pula diartikan sebagai reaksi pencegahan yang ditimbulkan karena terjadi kehancuran pada jaringan yang berguna untuk mengurangi, memusnahkan atau menghilangkan zat jejas maupun agen yang tercederai (Santi, 2015). Menurut Sander (2010) inflamasi adalah reaksi pada keseluruhan jenis luka, dalam hal ini pembuluh darah, saraf, cairan serta bagian tubuh pada lokasi luka ikut bekerja. Inflamasi seringkali dianggap sebagai suatu penyakit, nyatanya inflamasi merupakan manifestasi dari suatu penyakit dan juga bentuk peran reaksi imun yang merupakan usaha awal pemusnahan zat

berbahaya serta mensterilkan jaringan luka sehingga pusat tubuh memerintahkan elemen-elemen sistem imun menuju lokasi mikroorganisme dan zat berbahaya yang masuk atau pada jaringan yang terdapat jejas (Triyandi *et al*, 2021). Ketika proses inflamasi sedang berlangsung, berkumpulnya mediator kimia, cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih (leukosit) pada tempat cedera jaringan mengakibatkan terjadinya reaksi vaskular (Audina *et al*, 2018).

2.2.2 Klasifikasi Inflamasi

Inflamasi diklasifikasikan membentuk dua pola dasar yaitu:

1) Inflamasi Akut

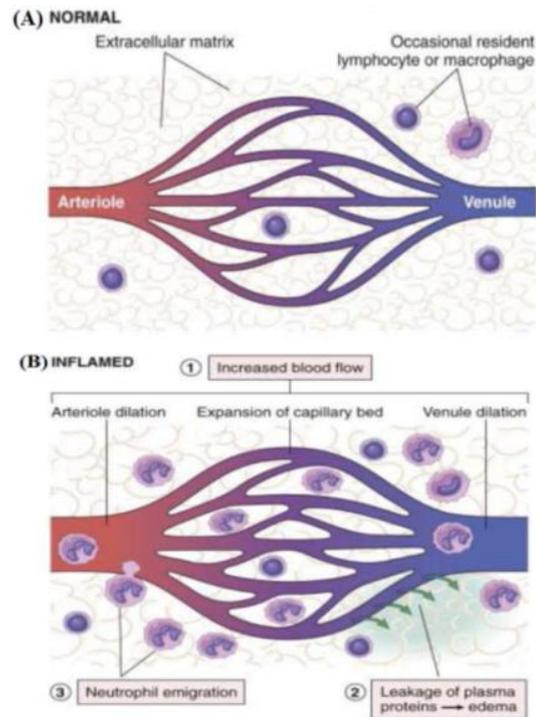
Inflamasi akut dapat diartikan sebagai respon tubuh secara langsung terhadap cedera atau kematian sel dengan menunjukkan respon yang relatif cepat ditandai adanya reaksi yang dapat memicu terjadinya vasodilatasi yang melibatkan sel mast dan memicu aktivitas eosinofil (Groot, 2018). Pada proses radang akut yang disebabkan oleh adanya mediator kimia seperti aminavasoaktif dan metabolit asam arakidonat yang terlepas (Triyandi *et al*, 2021).

Berbagai macam jenis pengaruh jejas dan jaringan yang mengikuti inflamasi tetapi mediator yang terlepas sama akibatnya reaksi pada inflamasi terlihat sama. Intinya alur terjadinya inflamasi sama, yang membedakan adalah intensitas dan luasnya derajat keparahan jejas. Tanda dan gejala lokal

inflamasi akut hanya timbul terbatas pada tempat jejas dan berlangsung sesaat disebabkan karena benturan fisik, luka bakar dan infeksi mikrobiologi yang dengan segera dihancurkan oleh tubuh. Neutrofil dan makrofag berperan pada terjadinya reaksi akut (Groot, 2018).

Mekanisme terjadinya inflamasi akut diawali dengan adanya perubahan pada kapiler dan aliran pembuluh darah (vaskular), sejak terjadinya jejas maka perubahan ini relatif segera terjadi. Setelah vasokonstriksi beberapa saat, pada arteriol terjadi vasodilatasi yang menghasilkan penyumbatan lokal (hiperemia) dan aliran darah yang meningkat. Selanjutnya timbul kemerahan dan panas akibat pelebaran pembuluh darah. Mikrovaskular menjadi lebih permeabel maka cairan yang mengandung banyak (kaya) protein masuk dalam jaringan ekstravaskular. Terjadi peningkatan viskositas darah dan lambatnya sirkulasi yang disebabkan karena sel darah merah menjadi lebih terkonsentrasi dengan baik. Saat terjadi stasis (pembuluh darah kecil yang dipadati oleh eritrosit), neutrofil dalam peredaran darah bermigrasi dan berkumpul diseluruh lapisan endotel pembuluh darah atau disebut dengan marginasi. Leukosit akan bergerak di sel endotel yang telah melekat dan keluar menuju jaringan interstitial melalui dinding pembuluh darah (Robbins *et al*, 2007).

Terjadi dengan segera dengan ditunjukkan oleh isyarat klasik yaitu proses eksudatif (Mitchell *et al*, 2015).



Gambar 2.6 Inflamasi akut (Mitchell *et al*, 2015)

Keterangan:

(A) Gambaran pembuluh darah normal.

(B) Inflamasi akut.

(1) Pelebaran pembuluh darah (dilatasi) sehingga muncul kemerahan dan panas.

(2) Terjadinya kebocoran protein plasma menyebabkan edema.

(3) Leukosit beremigrasi atau keluar ke tempat jejas.

2) Inflamasi Kronik

Inflamasi kronik terjadi saat ada kegagalan pada inflamasi akut, berangsur dalam jangka waktu lama (berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun) yang menggambarkan masih terdapat

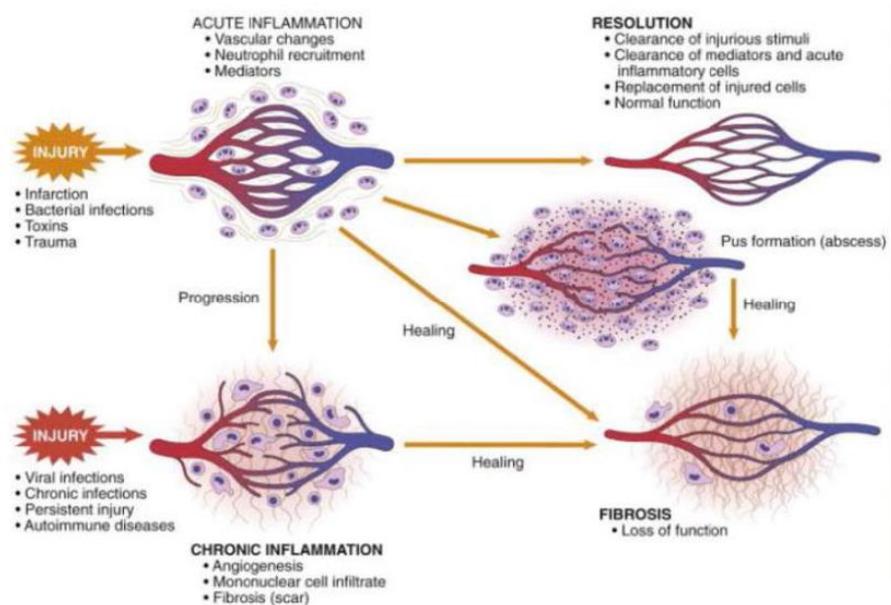
rangsangan proinflamasi. Terjadinya dilatasi pada pembuluh darah dan migrasi leukosit cairan yang kemudian mengakibatkan hambatan pengeluaran plasma darah (eksudasi) ke dalam ruang ekstra sel karena peningkatan permeabilitas kapiler dan stimulasi reseptor nyeri. Inflamasi kronik disebabkan karena adanya kenaikan limfosit dan makrofag serta rangsangan menetap dan menyebabkan proliferasi vaskular dan fibrosis (Abbas *et.al*, 2007).

Mekanisme inflamasi kronik menurut Robbins *et al* (2007) adalah dengan terjadinya maturasi (pematangan monosit dalam sirkulasi). Monosit akan bergerak ke jaringan lain dan beralih bentuk menjadi makrofag. Makrofag merupakan salah satu komponen dari sistem fagosit mononuklir yang utama dalam inflamasi kronik serta makrofag adalah sel jaringan yang berasal dari monosit. Monosit bermigrasi bersama dengan neutrofil ke tempat jejas dibawah pengaruh molekul adhesi dan faktor kemotaksis. Monosit akan berproliferasi menjadi makrofag dalam jaringan apabila monosit telah banyak terkumpul. Makrofag adalah cerminan utama dari inflamasi kronik karena beragam toksin pada sel contohnya oksigen dan metabolit atau matriks ekstraseluler (protease) dihasilkan oleh sebagian besar substansi yang diaktifkan oleh makrofag. Masuknya sel tipe lain seperti faktor kemotaksis, sitokin dan hal lain yang mengakibatkan

proliferasi (pengulangan siklus sel tanpa hambatan) dari fibroblast, desposisi dari kolagen dan angiogenesis (faktor pertumbuhan) disebabkan oleh beragam makrofag. Selain itu, mengakibatkan gangguan jaringan apabila tidak diaktifkan dengan tepat dan merupakan suatu tanda inflamasi kronik.

Limfosit dan makrofag dalam inflamasi kronik mempunyai peranan penting terhadap respon imun yaitu:

- (1) Menghancurkan dan mencerna mikroba, debris seluler dan neutrofil yang berdegenerasi
- (2) Mengirimkan reaksi imun dan fungsi sel T melewati presentasi antigen dan sekresi sitokin (Groot, 2018).



Gambar 2.7 Inflamasi kronik (Mitchell *et al*, 2015)

2.2.3 Etiologi Inflamasi

Inflamasi disebabkan salah satunya karena adanya hasil metabolisme asam arakidonat yang merupakan suatu asam lemak tak

jenuh ganda dengan 20 atom karbon. Fosfolipase mengaktifkan fosfolipid akibat stimulus mekanik, kimiawi atau fisik yang melepaskan asam arakidonat. Metabolisme asam arakidonat melewati dua jalur utama yaitu siklooksigenase yang menyintesis prostaglandin dan tromboksan serta jalur lipooksigenase yang menyintesis leukotrien dan lipoksin proses metabolisme asam arakidonat terjadi.

1) Jalur siklooksigenase

Produk yang dihasilkan oleh jalur siklooksigenase yaitu prostaglandin E₂ (PGE₂), PGD₂, prostasiklin (PGI₂) dan tromboksan A₂ (TXA₂). PGI₂ akan berperan sebagai vasodilator dan penghambat agregasi trombosit sedangkan hasil utama dari metabolisme pada jalur siklooksigenase yang berada didalam sel mast bersama dengan PGE₂ yang dapat menjadi vasodilator dan meningkatkan terbentuknya edema atau proinflamasi adalah PGD₂. Produk utama hasil dari prostaglandin dalam trombosit (TXA₂) mengagregasi trombosit dan vasokonstriksi.

Prostaglandin mempunyai peran dalam inflamasi yang berhubungan dengan proses terjadinya nyeri dan demam, meningkatkan kepekaan nyeri dengan berbagai rangsangan dan penyebab demam akibat interaksi dengan sitokin yang dibantu oleh PGE₂ (Guilemany *et al*, 2008).

2) Jalur lipooksigenase

Lipooksigenase berperan dalam sintesis leukotrien dan lipoksin. Asam arakidonat dimetabolisme dalam neutrofil dan menghasilkan produk leukotrien. Hasil pertama dari leukotrien disebut sebagai leukotrien A₄ (LTA₄), melalui hidrolisis enzimatik terbentuk LTB₄ yang merupakan agen kemotaksis dan mengakibatkan penggumpalan neutrofil. LTC₄, LTD₄ dan LTE₄ menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, bronkospasme dan peningkatan permeabilitas vaskular. Selanjutnya lipoksin A₄ (LXA₄) akan menghasilkan vasodilatasi dan menghambat kemotaksis neutrofil (Kumar *et al*, 2014).

Selain melalui dua jalur utama, terdapat faktor-faktor yang berinteraksi satu dengan lainnya yang menyebabkan terjadinya inflamasi, yaitu:

- 1) Faktor plasma : immunoglobulin, komplemen, sistem aktivasi kontak koagulasi fibrinolitik
- 2) Sel-sel inflamasi : neutrofil, mastosit, eosinofil, monosit, fagosit.
- 3) Sel endotel dan adhesi
- 4) Trombosit
- 5) Limfosit
- 6) Sitokin (Baratawidjaja, 2010)

2.2.4 Mediator Inflamasi

Mediator inflamasi lepas dipicu adanya stimulus pada tahap awal terjadi peradangan. Hilangnya mediator dan stimulus inflamasi pada jaringan menandakan bahwa respon radang juga berakhir (Mitchel *et al*, 2015). Mediator yang secara umum menyebabkan inflamasi adalah:

- 1) Prostaglandin. Termasuk dalam kelompok turunan siklopentana yang dihasilkan oleh sebagian besar jaringan mamalia dan asam-asam tak jenuh. Prostaglandin merupakan hormon lokal yang mempengaruhi proses pelepasan dengan mekanisme menonaktifkan atom dekat lokasi pelepasan (Foye, 1995). Dahulu prostaglandin diduga hanya disintesis dalam prostat sehingga diberi nama prostaglandin ternyata senyawa ini dapat dibentuk lokal diseluruh bagian tubuh seperti pada dinding lambung dan pembuluh darah, trombosit, ginjal, rahim serta paru-paru (Rahardja, 2002). Apabila dalam membran sel terjadi kerusakan akibat rangsangan kimia, fisika atau mekanisme fosfolipid yang diubah oleh enzim fosfolipase menjadi asam arakidonat. Sebagian asam arakidonat diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi asam endokperoksid dan seterusnya menjadi zat prostaglandin. Enzim lipooksigenase merubah bagian lain dari asam arakidonat menjadi zat-zat leukotrien. Prostaglandin dibentuk sebagai reaksi terhadap pirogen yang berasal dari bakteri atau infeksi sehingga

menstimulasi pusat regulasi kalor hipotalamus dengan terjadinya demam sedangkan leukotrien memperbesar mobilitas dan fungsi leukosit sehingga dalam jumlah besar menarik zat-zat kemotaxis untuk menginvasi daerah radang dan menghasilkan banyak gejala radang.

- 2) Leukotrien. Senyawa sulfidopeptida yang merupakan hasil metabolisme asam arakidonat yang terbentuk. LTA₄ yang tidak stabil terbentuk melalui jalur lipooksigenase, LTB₄ atau LTC₄ diubah dari hidrolase dan terakhir diubah kembali menjadi LTD₄ dan LTE₄ (Rahadja, 2002). Leukotrien meningkatkan bronkokonstriksi dan perubahan dalam permeabilitas pembuluh darah serta mempunyai efek kemotaxis yang kuat pada eosinofil, neutrofil dan makrofag.

Mediator-mediator inflamasi berserta efeknya sebagai berikut:

- 1) Vasodilatasi: nitrit oksida dan prostaglandin.
- 2) Peningkatan permeabilitas vaskular: bradikinin, serotonin, histamine, leukotrien C₄, D₄ dan E₄, C_{3a} dan C_{5a} (membebaskan vasoaktif amin dari sel mast dan sel lainnya)
- 3) Kemotaxis dan aktivasi leukosit: leukotrien B₄, interleukin 8 (IL-8) atau kemokin.
- 4) Demam: prostaglandin dan bradikinin.
- 5) Kerusakan jaringan: nitrit oksida, enzim lisosom neutrofil dan makrofag (Kumar *et al*, 2014).

2.2.5 Tanda-Tanda Inflamasi

Menurut Santi (2015) inflamasi memiliki tanda-tanda pokok yang telah diuraikan 2000 tahun lalu diantaranya:

1) Kemerahan (rubor)

Tanda yang ditimbulkan pertama kali akibat respon inflamasi adalah kemerahan. Saat timbulnya reaksi peradangan, arteriol yang mendistribusikan darah akan tervasodilatasi sehingga darah mengalir banyak dalam mikro sirkulasi lokal. Kapiler yang sebelumnya kosong atau sebagian saja melebar akan dengan segera dipenuhi oleh darah. Kondisi tersebut diistilahkan sebagai hiperemia atau kongesti yang akan menghasilkan warna merah pada daerah lokal. Kondisi ini diatur oleh tubuh baik secara kimia melalui pelepasan mediator kimia seperti histamin, dan prostaglandin (Budiman *et al*, 2020).

2) Panas (kalor)

Tahap kedua inflamasi adalah kalor yang merupakan reaksi yang terjadi pada permukaan tubuh. Umumnya rasa panas timbul bersamaan dengan kemerahan. Pada daerah yang meradang akan lebih panas (pada suhu 37°C) dari daerah sekitarnya. Kalor terjadi akibat darah yang menggumpal bertambah atau dapat disebabkan karena pirogen menimbulkan demam yang dapat mengganggu hipotalamus (organ pusat yang mengatur suhu) (Sessa, 2015).

3) Nyeri (dolor)

Pembengkakan menjadi penyebab terjadinya dolor akibat terlepasnya berbagai mediator kimia seperti histamin atau zat bioaktif lain yang akan menstimulasi saraf. Selain itu, rasa nyeri yang terjadi karena jaringan yang meregang akibat adanya pembengkakan sehingga tekanan lokal meningkat (Budiman *et al*, 2020).

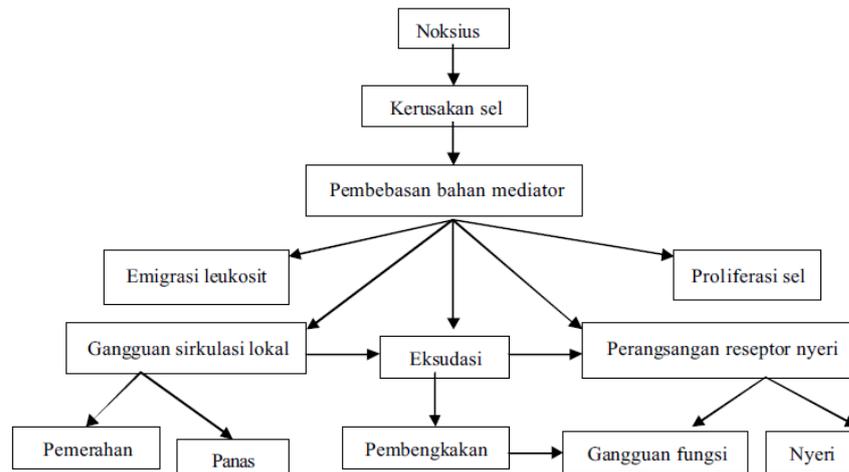
4) Pembengkakan (edema atau tumor)

Edema atau bengkak adalah tanda paling nyata dari inflamasi. Pada jaringan interstitial terjadi kebocoran atau plasma yang merembes menuju tempat cedera mendilatasi arteriol sehingga meningkatkan permeabilitas kapiler. Meningkatnya permeabilitas mengakibatkan keluarnya cairan kaya protein dan sel darah menuju jaringan ekstrasvaskular sehingga tekanan osmotik cairan interstitial meningkat, terjadi penimbunan cairan (eksudat). Mekanisme terbentuknya edema terjadi melalui 4 tahap yaitu peningkatan permeabilitas mikrovaskular, peningkatan tekanan hidrostatik intravaskular, penurunan tekanan osmotik intravaskular dan penurunan aliran limfatik (Soenarto, 2014).

5) Perubahan / hilangnya fungsi (*functiolaesa*)

Rasa nyeri dan terjadinya penumpukan cairan pada jaringan yang cedera mengurangi mobilitas sehingga menyebabkan hilangnya fungsi dari jaringan atau dengan kata lain gerakan yang

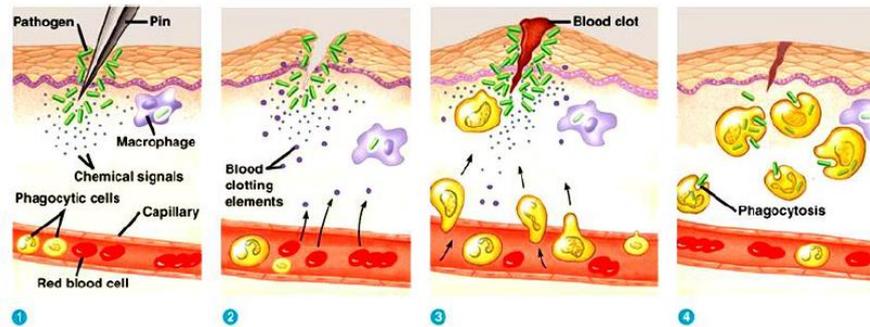
terjadi pada daerah inflamasi mengalami gangguan sehingga gerak jaringan menjadi berkurang (Budiman *et al*, 2020).



Gambar 2.8 Patogenesis dan gejala peradangan (Ii *et al*, 1991)

2.2.6 Mekanisme Inflamasi

Secara garis besar proses atau mekanisme inflamasi yang diawali adanya kerusakan jaringan menyebabkan pecahnya sel mast diikuti terlepasnya mediator inflamasi dan terjadi vasodilatasi atau pelebaran pembuluh darah menyebabkan leukosit bermigrasi (Faizi *et al*, 2017). Inflamasi mempunyai dua tahap yaitu tahap vaskular yang terjadi pada saat 10-15 menit setelah cedera atau luka dimana tahap vaskular berhubungan dengan pelebaran dan peningkatan permeabilitas kapiler. Tahap kedua yaitu tahap lambat yang terjadi ketika leukosit menginfiltrasi jaringan inflamasi. Mekanisme atau terjadinya inflamasi adalah cara proteksi tubuh yang sedang bekerja untuk membersihkan dan menghilangkan berbagai zat berbahaya di lokasi jejas serta menyiapkan kondisi guna pembaruan jaringan (Audina *et al*, 2018).

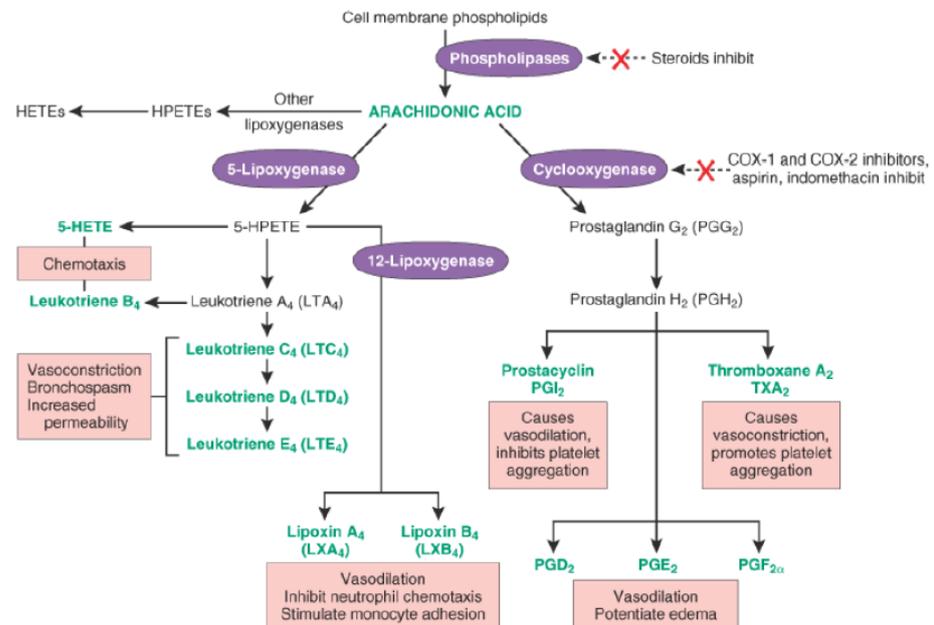


Gambar 2.9 Proses terjadinya inflamasi (Kumar *et al*, 2014)

Proses inflamasi menyebabkan terjadinya peningkatan mediator inflamasi. Kenikn jumlah prostaglandin akan menstimulasi saraf nyeri dan menaikkan reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi yang terus menerus berlangsung lama harus dikendalikan karena dapat menyebabkan perburukan kerusakan jaringan, walaupun reaksi inflamasi adalah proteksi adanya luka yang berasal dari luar. Jalur siklooksigenase yang dihambat berfungsi untuk menurunkan dan memusnahkan gejala inflamasi (Kusumastuti *et al*, 2014).

Ketika kerusakan dialami oleh membran sel akibat stimulasi kimia, fisika atau mekanis sehingga fosfolipase yang telah aktif akan mengubah enzim fosfolipid menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat tersimpan dalam wujud ester dari struktur fosfolipid dari membran sel mayoritas jaringan atau berasal dari ester trigliserida atau ester kolesterol. Sebagian asam arakidonat diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi endokperoksidan dan seterusnya menjadi zat-zat prostaglandin, sedangkan enzim lipooksigenase akan mengubah bagian asam hidroperoksidan dan zat leukotrien.

Prostaglandin dan leukotrien mempunyai sebagian besar tanggung jawab terhadap gejala radang.



Gambar 2.10 Peranan metabolit asam arakidonat dalam inflamasi (Robbins *et al*, 2015)

2.3 Tinjauan Tentang Obat Antiinflamasi

Pengobatan inflamasi atau agen antiinflamasi berfungsi menurunkan reaksi tubuh akibat inflamasi yang berlebihan (Widiyantoro, 2012). Umumnya menggunakan obat sintetik meliputi dua hal yaitu meredakan nyeri yang sering menjadi manifestasi dan sebagai usaha untuk menghentikan mekanisme kerusakan pada jaringan (Audina *et al*, 2018). Obat antiinflamasi dikategorikan menjadi dua golongan yaitu dapat menggunakan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan obat antiinflamasi golongan steroid.

2.3.1. Obat Antiinflamasi Non Steroid

Obat antiinflamasi non steroid atau dapat disebut sebagai NSAID (*Non Steroid Anti-inflammatory Drug*) merupakan obat yang

mempunyai khasiat sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi serta kemampuannya dalam menghambat sintesis prostaglandin melewati penghambatan mekanisme enzim siklooksigenase. Kerja enzim siklooksigenase terjadi pada jalur konversi asam arakidonat membentuk prostaglandin dan tromboksan, apabila enzim siklooksigenase diinhibisi maka tidak akan terjadi konversi asam arakidonat membentuk prostaglandin dan tromboksan (Carolia *et al*, 2017).

NSAID berkembang berdasarkan kemampuannya dalam melakukan penghambatan kerja pada kedua isoform enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). NSAID dapat selektif menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2) dan dipandang lebih aman karena sifatnya sebagai protektor terhadap mukosa gastrointestinal tetapi ditemukan bahwa obat NSAID selektif mempunyai efek peningkatan risiko penyakit kardiovaskular terutama bagi pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya harus menjadi perhatian khusus (Carolia *et al*, 2017). Penggunaan NSAID non selektif dalam jangka panjang akan memberikan efek pada beberapa organ seperti berupa gangguan saluran cerna seperti ulser atau luka pada lambung serta usus, gangguan fungsi ginjal dan hati (Fitriyanti *et al*, 2020).

2.3.2. Obat Antiinflamasi Steroid

Mekanisme kerja steroid sebagai agen antiinflamasi dengan melakukan penghambatan pelepasan prostaglandin melalui fosfolipid pada membran sel yang sel tidak dapat diubah menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase. Tidak terbentuknya prostaglandin mengakibatkan tidak adanya efek inflamasi. Obat steroid yang dikonsumsi dalam jangka panjang akan memberikan efek yang tidak diharapkan seperti berkaitan dengan kardiovaskular, terjadi penurunan reaksi imun tubuh terhadap infeksi, osteoporosis, *moonface*, serta hipertensi (Audina *et al*, 2018).

2.3.3. Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak adalah derivat asam fenil asetat yang terkuat daya antiinflamasinya dapat terkumpul dalam cairan sinovial sehingga efek terapi pada persendian menjadi lebih panjang (Rahmi, 2019). Berfungsi sebagai analgesik dan antiinflamasi mempunyai waktu paruh yang relatif singkat yaitu 1 sampai 2 jam dengan waktu konsentrasi puncak 2 sampai 3 jam dan waktu eliminasi yang cepat dari tubuh. Hal tersebut menjelaskan bahwa kadar natrium diklofenak dalam darah sukar dipertahankan kecuali dikonsumsi sesering mungkin. Natrium diklofenak yang termasuk dalam NSAID non selektif dimana COX-1 dan COX-2 diinhibisi. Adanya penghambatan pada COX-1 maka tidak ada perlindungan pada mukosa lambung dan usus serta ginjal sehingga terjadi gangguan seperti iritasi dan efek

toksik pada ginjal (Parhan *et al*, 2019). Selain itu juga dapat mengurangi bioavailabilitas asam arakidonat yang ditemukan dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular yaitu penyakit koroner sebesar 1,41 kali lebih besar dibandingkan dengan placebo (Carolia *et al*, 2017).

1) Farmakokinetik

NSAID adalah obat yang disebut sebagai obat *well-absorbed* dan mempunyai sifat *highly-metabolized* melalui proses metabolisme fase I yang selanjutnya diikuti fase II. Metabolisme NSAID dilakukan oleh CYP3A atau CYP2C yang termasuk bagian dari enzim P450 di hati. Rute paling penting dalam eliminasi NSAID terjadi pada ginjal, sebagian obat NSAID berikatan dengan albumin dan dapat ditemukan didalam cairan sinovial setelah penggunaan berulang. Secara spesifik natrium diklofenak diabsorpsi secara cepat dan sempurna sekitar 15 sampai 30 menit oleh saluran cerna tepatnya pada usus. Laju absorpsi melambat apabila diberikat bersamaan dengan makanan tetapi tidak dengan jumlah yang diabsopsi. Terikat 99% pada protein plasma dan terakumulasinya natrium diklofenak dalam cairan sinovial memberikan efek terapi yang dihasilkan oleh natrium diklofenak di sendi bertahan lebih lama jika dibandingkan waktu paruhnya. Metabolisme natrium diklofenak mengalami *first pass effect* atau metabolisme lintas pertama di hati oleh isoenzim

P450 subfamili CYP2C menjadi 4-hidroksidiklofenak sehingga mengakibatkan variasi kadar obat dalam darah yang tinggi (Syukri, 2002). Terjadi ekskresi sebagian dalam kemih sebagai glukoronida dan sisanya dalam empedu dan tinja (ekskresi obat yang utuh melalui ginjal kurang dari 1%) (Tjay dan Rahardja, 2002).

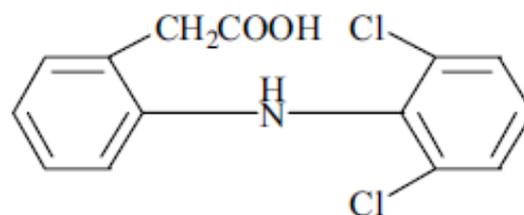
2) Farmakodinamik

Pemilihan NSAID dapat didasari oleh indikasi yang berdasar pada mekanisme kerjanya, NSAID diketahui bekerja reversibel mencegah biosintesis prostaglandin. Beberapa NSAID mempunyai kerja lain seperti mengurangi produksi interleukin, mengurangi produksi radikal bebas dan menghambat kemosistesis. Natrium diklofenak yang termasuk dalam garam dari diklofenak juga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, analgetik dan antipiretik. Efek terapi dan efek samping dari natrium diklofenak berkaitan dengan proses kerja pada enzim COX-1 dan COX-2. Prostaglandin sebagai mediator proinflamasi tetapi juga berperan sebagai perlindungan mukosa lambung (Tri *et al*, 2016).

NSAID yang selektif menghambat COX-2 bertujuan dapat terbebas dari efek samping pada saluran cerna, nyatanya tidak ada satupun NSAID yang tidak menimbulkan efek lain. Salah satu efek samping selain pada saluran cerna juga terjadi pada sistem kardiovaskular (*Indonesian Rheumatology Assosiation*, 2014).

Farmakodinamik dari beberapa NSAID memunculkan efek samping yaitu:

- (1) Kardiovaskuler: retensi cairan, hipertensi, edema, infark miokard, gagal jantung kongestif
- (2) Hematologi: anemia apalstik, neutropenia, trombositopenia
- (3) Hati: gagal hati, fungsi hati terganggu
- (4) Kulit: pruritus, rash
- (5) Sistem saraf pusat: sakit kepala, telinga berdenging
- (6) Pencernaan: ulkus, mual, muntah, nyeri peruh, perdarahan
- (7) Ginjal: gagal ginjal, hyperkalemia



Gambar 2.11 Struktur kimia natrium diklofenak (Ii *et al*, 1991)

2.3.4. Sifat Fisikokimia

NSAID terbagi dalam tujuh kelompok sehingga adanya perbedaan sifat kimia menentukan distribusi dan menimbulkan variasi kinerja terapi. Secara umum NSAID lebih akan mudah larut dalam lemak (lipofilik) dengan menembus susunan saraf pusat lebih efektif dan memberikan efek pusat yang lebih besar. Bersifat higroskopis dan mudah terhidrolisis sehingga mudah terdegradasi. Dengan nilai pKa

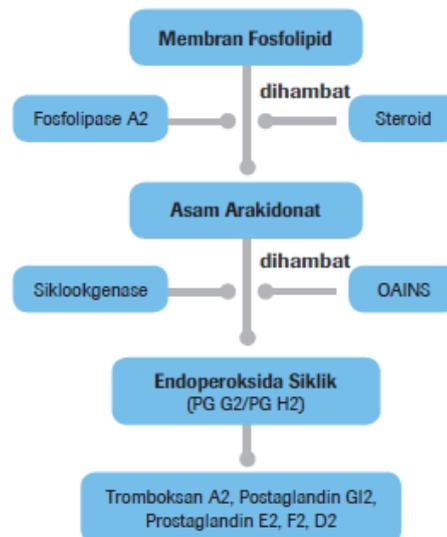
3,5 bersifat asam lemah dengan perbandingan yang tidak terionisasi pada pH tertentu karena dipengaruhi penyebaran obat dalam jaringan. Berkumpulnya NSAID dalam sel disebabkan karena NSAID bersifat asam seperti di lambung, ginjal dan jaringan inflamasi. Efek NSAID terlihat lebih nyata dimana kadar obat terkumpul (Gupta *et al*, 2018).

2.3.5. Mekanisme Kerja

NSAID adalah terapi farmakologi yang banyak digunakan untuk penanganan nyeri dan inflamasi. Meskipun setiap NSAID berbeda struktur tetapi mempunyai kemampuan penghambatan sintesis prostaglandin sehingga mempunyai efek analgesik, antiinflamasi dan antipiretik. Mekanisme NSAID terjadi saat membran sel mengalami kerusakan akibat adanya sebuah rangsangan kimiawi, fisik atau mekanik sehingga enzim fosfolipase mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat. Sebagian asam arakidonat diubah menjadi endoperoksida yang setelahnya menjadi prostaglandin oleh enzim siklooksigenase, terdiri dari dua isoenzim yaitu COX-1 (tromboksan dan prostasiklin) dan COX-2 (prostaglandin). COX-1 dapat ditemukan pada jaringan seperti pelat-pelat darah, ginjal dan saluran cerna sedangkan COX-2 terbentuk ketika terjadi proses inflamasi oleh sel-sel radang dalam artian COX-2 tidak terdapat dalam jaringan tetapi berada dalam keadaan normal dan penghambatan pada COX-2 yang menghasilkan efek antiinflamasi. NSAID saat menghambat biosintesis prostaglandin terhadap proses inflamasi tidak hanya

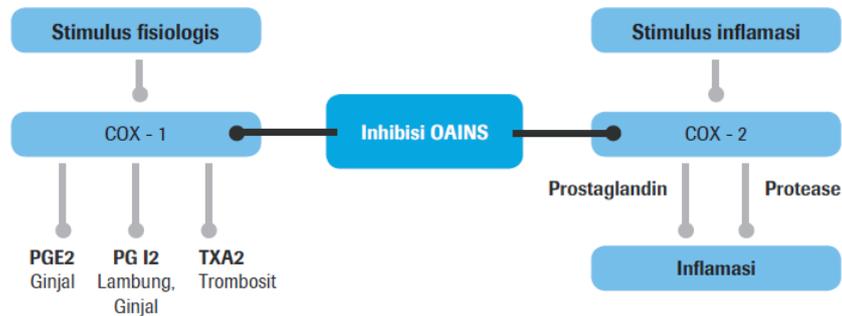
menghasilkan efek terapeutik tetapi juga menghasilkan gangguan fungsi lain yang dipengaruhi oleh prostaglandin. NSAID ideal hanya melakukan penghambatan pada COX-2 tidak pada COX-1 yang dapat melindungi mukosa lambung (Gunawan, 2018).

Menurut *Indonesian Rheumatology Assosiation* (2014), NSAID mempunyai mekanisme lain seperti menghambat pelepasan enzim lisosom, menghambat aktivitas komplemen, menghambat pembentukan dan aktivitas kinin, menghambat radikal bebas, inhibisi adhesi dan agregasi neutrofil, menghambat fungsi limfosit serta menghambat sintesis nitris oksida.



Gambar 2.12 Sintesis prostaglandin (*Indonesian Rheumatology Assosiation*, 2014)

Natrium diklofenak tidak selektif menghambat COX-2 mempunyai mekanisme kerja pada jaringan perifer dengan mengikat diri dan berkelat pada kedua isoform dari COX-1 dan COX-2 sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin akan terhalang.



Gambar 2.13 Skema perbedaan stimulus dan fungsi COX-1 dan COX-2

2.4 Simplisia

Dalam dunia farmasi simplisia disebut sebagai bahan mentah untuk obat-obatan (Utami *et al*, 2013). Simplisia merupakan bahan alam yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional dan belum mengalami pengolahan atau proses apapun kecuali telah dilakukan pengeringan (Rukmi, 2009). Untuk mendapatkan manfaat dari suatu simplisia maka harus memenuhi persyaratan sebagai simplisia yang bermutu baik, berkhasiat dan aman. Dapat digolongkan sebagai simplisia yang aman apabila tidak mengandung zat berbahaya bagi kesehatan (Herawati *et al*, 2012).

2.4.1. Karakterisasi Simplisia

Karakterisasi simplisia adalah simplisia telah memenuhi persyaratan yang telah tercantum dalam monografi terbitan resmi Departemen Kesehatan (Materia Medika Indonesia) sebagai bahan baku obat. Hasil panen tanaman liar (*Wild crop*) memiliki kandunya senyawa kimia yang tidak stabil karena terdapat variabel bibit, lokasi tumbuh, iklim, kondisi proses panen serta proses pasca panen serta

preparasi akhir. Faktor yang dapat mempengaruhi variasi kandungan senyawa dalam tanaman sebagai berikut (Depkes RI, 2000) :

- 1) Lingkungan
- 2) Genetik
- 3) Rekayasa agronomi
- 4) Panen

2.4.2. Penggolongan Simplisia

Simplisia terbagi menjadi tiga golongan yaitu:

1) Simplisia nabati

Simplisia berupa bagian tanaman yang utuh atau eksudat tanaman (Ibrahim *et al*, 2016). Eksudat tanaman adalah isi sel yang keluar secara otomatis dari tanaman dengan aturan tertentu atau zat-zat nabati yang dipisahkan dari tanamannya dengan cara tertentu dan berupa zat kimia murni (Melinda, 2014). Di Indonesia simplisia nabati banyak digunakan dan dijual oleh penjual jamu gendong, pabrik jamu serta bahan untuk di ekspor keluar negeri.

2) Simplisia hewani

Simplisia hewani adalah simplisia hewan utuh, dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat murni terdiri dari sebagian atau zat-zat bermanfaat. Contohnya ialah, madu dan minyak ikan (Gunawan, 2018).

3) Simplisia pelican atau mineral

Simplisia mineral adalah simplisia berupa bahan mineral atau pelican yang belum mengalami pengolahan apapun dan belum berupa zat kimia murni (Meilisa, 2009). Contohnya adalah serbuk tembaga dan seng (Gunawan, 2018).

2.4.3. Proses Pengolahan Simplisia

Proses pengolahan simplisia meliputi tahapan-tahapan yang dapat dikatakan sebagai titik kritis karena dapat mempengaruhi kualitas produk akhir dari simplisia.

1) Sortasi basah

Pemilahan hasil panen saat tanaman masih dalam keadaan segar disebut dengan sortasi basah (Gunawan, 2018). Proses ini merupakan tahap awal sehingga dilakukan untuk memisahkan bahan asing seperti tanah, kerikil, rumput, batang, daun, akar serta kotoran. Sortasi basah bertujuan membersihkan simplisia dari benda asing yang mengandung mikroba yang bermacam-macam (Melinda, 2014).

2) Pencucian

Tahap kedua pada proses pengolahan simplisia adalah pencucian. Pencucian dilakukan agar kotoran atau benda asing yang melekat pada simplisia dapat dihilangkan. Pencucian simplisia akan berpengaruh terhadap jenis dan total mikroba awal yang terkandung dalam simplisia sehingga perlu menggunakan air

mengalir yang bersih seperti air dari mata air, air sumur atau air PAM. Bahan yang mengandung zat mudah larut air mengalir sebaiknya dilakukan dalam waktu yang singkat (Melinda, 2014).

3) Pemotongan atau perajangan

Pemotongan atau dengan kata lain disebut sebagai perajangan. Pemotongan adalah cara yang dibutuhkan oleh beberapa simplisia. Tujuan pemotongan adalah untuk memperkecil ukuran bahan sehingga memperluas permukaan bahan untuk kontak langsung dengan pelarut saat dilakukan ekstraksi. Semakin tipis perajangan maka semakin cepat pula penguapan air, waktu yang dibutuhkan untuk pengeringan juga menjadi lebih cepat, memudahkan penggilingan dan pengemasan. Perajangan dapat dilakukan dengan bantuan alat seperti pisau, alat mesin khusus perajangan (Gunawan, 2018).

4) Pengeringan

Proses pengeringan dapat dilakukan melalui dua cara yaitu pengeringan alamiah dibawah sinar matahari langsung atau diangin-anginkan dan memanfaatkan alat atau instrument. Proses tersebut dilakukan dengan tujuan menurunkan kadar air agar simplisia tidak menjadi media pertumbuhan kapang dan bakteri, dapat disimpan lama, memudahkan proses pengolahan selanjutnya dan dapat menghilangkan aktviitas enzim merugikan dari kandungan zat aktif pada tanaman. Proses enzimatik dapat

dihentikan dengan proses pengeringan apabila dalam sel kadar air mencapai kurang dari 10%. Titik kritis pada proses pengeringan terletak pada suhu pengeringan, waktu pengeringan, luas permukaan bahan serta kelembaban udara. Bahan yang rusak oleh pemanasan dan mudah menguap dikeringkan menggunakan suhu rendah (30°C sampai 45°C) dan suhu terbaik pengeringan normal tidak melebihi 60°C (Melinda, 2014).

5) Sortasi kering

Pemilahan bahan setelah melewati proses pengeringan disebut sebagai sortasi kering. Sortasi kering dilakukan terhadap bahan yang rusak salah satunya seperti terlalu gosong (Gunawan, 2018). Tujuan utama dari sortasi kering adalah untuk memisahkan bagian tanaman yang tidak diharapkan dan juga zat atau pengotor lain yang tersisa dalam simplisia kering (Melinda, 2014).

6) Penyimpanan

Tahap terakhir dari proses pengolahan simplisia adalah penyimpanan. Hasil dari sortasi kering perlu dilakukan penyimpanan dalam suatu wadah. Wadah mempunyai persyaratan diantaranya harus inert atau tidak bereaksi dengan bahan lain yang sedang disimpan, tidak toksik. Selain itu dapat melindungi simplisia dari kotoran, cemaran mikroba, serangga, penguapan bahan aktif dan pengaruh cahaya, oksigen maupun uap air (Melinda, 2014).

2.5 Ekstrak dan Ekstraksi

2.5.1 Definisi Ekstrak

Ekstrak dapat diartikan sebagai hasil dari ekstraksi. Suatu simplisia yang mengandung zat aktif dilakukan ekstraksi dengan bantuan pelarut akan menghasilkan sediaan kental. Sebagian atau seluruh pelarut diuapkan sehingga mendapatkan hasil sarian yang telah dikehendaki (Istiqomah, 2013). Anggraini (2013) ekstrak dapat diartikan sebagai sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan pelarut yang sesuai, proses yang sesuai dan diluar pengaruh cahaya matahari langsung. Ekstrak dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti biologi dan faktor kimia. Spesies tanaman, umur dan bagian yang digunakan merupakan bagian dari faktor biologi. Sedangkan faktor kimia seperti kadar total rata-rata senyawa aktif, komposisi kualitatis senyawa aktif, komponen senyawa aktif, jenis senyawa aktif dalam bahan, metode ekstraksi, alat ekstraksi dan pelarut yang digunakan.

2.5.2 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi adalah metode atau kegiatan penarikan atau penyarian satu atau lebih zat yang dapat larut dari bahan yang tidak larut dengan pelarut. Ekstraksi bertujuan untuk menghasilkan atau memisahkan zat-zat yang berpotensi memiliki khasiat (Syamsuni, 2006). Menurut Fajeriyati (2017) ekstraksi adalah cara pemisahan zat dari campurannya dengan bantuan pelarut yang sesuai.

Ekstraksi pada dasarnya adalah penyatuan atau pelarutan zat yang didasarkan oleh sifat kelarutannya (*like-dissolve-like*). Pori-pori yang terbentuk dari hasil pengeringan akan diisi oleh pelarut sehingga terjadi kontak langsung dengan zat aktif. Zat aktif larut isi sel karena adanya perbedaan konsentrasi dalam sel dan di luar sel. Proses difusi terjadi saat zat aktif telah melarut dan meninggalkan sel sehingga konsentrasi dalam dan luar sel mencapai kesetimbangan. Pemilihan metode ekstraksi yang tergantung oleh sifat zat dan senyawa yang terisolasi. Perlunya menentukan target ekstraksi sebelum memilih suatu metode, diantaranya:

- 1) Senyawa yang diketahui ada pada suatu tanaman
- 2) Senyawa bioaktif yang tidak diketahui
- 3) Kelompok senyawa dalam suatu tanaman yang berhubungan secara struktural

2.5.3 Macam-macam Ekstraksi

Macam-macam ekstraksi digolongkan menjadi dua cara sebagai berikut:

- 1) Ekstraksi padat cair, berfungsi agar zat padat dapat dilarutkan oleh zat yang dapat larut dalam pencampurannya.
- 2) Ekstraksi cair-cair, berfungsi untuk memecah dua zat cair yang bercampur satu sama lain dengan larutan penyari yang dapat membantu pelarutan salah satu zat (Fajeriya, 2017).

2.5.4 Macam-macam Ekstrak

Ekstrak terbagi menjadi empat kelompok, yaitu:

- 1) Ekstrak kering merupakan ekstrak dengan konsistensi kering dan mudah dituang. Ekstrak kering mempunyai syarat yaitu kandungan lembab tidak lebih dari 5%.
- 2) Ekstrak kental adalah sediaan yang mempunyai kandungan air sebesar 30%
- 3) Ekstrak encer sebagai sediaan yang memiliki konsistensi dapat dituang seperti madu
- 4) Ekstrak cair merupakan ekstrak yang dibentuk 1 bagian simplisia sesuai dengan 2 bagian ekstrak cair (Istiqomah, 2013).

2.5.5 Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi dapat dibedakan menjadi dua yaitu:

- 1) Cara dingin

Penggunaan metode ekstraksi cara dingin memiliki kelebihan yaitu dapat menghindari kerusakan senyawa yang tidak tahan pemanasan (termolabil).

- (1) Maserasi

Maserasi berasal dari kata *Macerare* yang berarti melunakkan (Depkes, 2000) adalah contoh metode ekstraksi yang paling banyak digunakan karena sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam pelarut dengan sesekali diaduk pada suhu ruang atau kamar.

Dinding sel akan ditembus oleh larutan dan masuk dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, adanya perbedaan konsentrasi zat aktif dengan pelarut yang berada pada luar dan dalam sel dapat melarutkan zat aktif sehingga mendesak larutan yang pekat keluar. Sampai terjadinya keseimbangan konsentrasi antara didalam dan diluar sel, proses tersebut dilakukan secara berulang. Kelebihan dari metode ekstraksi maserasi adalah proses pengerjaan dan alat yang digunakan relatif sederhana, mudah didapatkan, serta tidak menyebabkan degradasi metabolit yang tidak tahan pemanasan (Tiwari *et al*, 2017). Metode maserasi juga mempunyai kekurangan yaitu proses pengerjaan yang memerlukan waktu yang lama dan membutuhkan pelarut yang banyak. Selain maserasi, terdapat metode merendam lainnya yaitu remaserasi yang merupakan metode ekstraksi yang terjadi pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya. Pelarut kedua ditambahkan sebanyak penambahan pelarut pertama (Fadhilaturrahmi, 2015).

(2) Perkolasi

Perkolasi berasal dari kata *colare* yang berarti menyerkai dan *per* atau menembus. Perkolasi merupakan proses penyarian senyawa kimia menggunakan alat yang disebut perkolator dengan merendam simplisia dalam pelarut. Proses

mengekstraksi senyawa terlarut dengan pelarut yang selalu baru hingga proses ekstraksi selesai, lazimnya dikerjakan pada suhu ruang. Dasar dari perkolasi adalah menempatkan simplisia dalam suatu bejana silinder yang bagian bawahnya diberikan sekat berpori (Fadhilaturrahmi, 2015). Perkolasi memiliki kelebihan yaitu proses ekstraksi sederhana, simplisia terus dialiri pelarut yang baru dan pelarut dapat mengalir dengan mudah. Metode ini juga memiliki kekurangan seperti dibutuhkannya banyak pelarut dan memakan waktu yang lama.

2) Cara panas

(1) Sokletasi

Ekstraksi yang selalu menggunakan pelarut baru dengan alat khusus sehingga ekstraksi berlangsung secara *kontinyu* dan dibantu adanya pendingin balik. Serbuk simplisia dibungkus dan dimasukkan dalam labu, pelarut yang telah disesuaikan diletakkan dalam labu dan suhu penangas telah diatur. Prinsip ekstraksi dengan sokletasi adalah dengan pemanasan dan perendaman sampel serta merupakan proses penyaringan secara berulang untuk memisahkan komponen zat padat sehingga komponen menjadi terperangkap. Pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan didalam dan diluar sel juga karena adanya pemanasan dan perendaman.

Metabolit sekunder dalam sitoplasma terlarut dan menguap melewati pendingin balik membentuk embun uap yang akan kembali menjadi tetesan. Larutan akan melewati lubang pipa samping *soxhlet* sehingga terjadi sirkulasi. Ekstrak yang baik adalah hasil dari sirkulasi berulang (Fadhilaturrehmi, 2015). Kelebihan metode ini merupakan cara ekstraksi yang kontinu, pelarut yang dibutuhkan lebih sedikit jika dibandingkan dengan maserasi dan menghasilkan sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi (Mukhtarini, 2014). Kekurangan yang dimiliki *soxhlet* yaitu proses ekstraksi yang berlangsung lama dan tidak sesuai digunakan untuk senyawa yang bersifat termolabil (Rassem *et al*, 2016).

(2) Refluks

Refluks adalah metode ekstraksi memanfaatkan penggunaan pelarut dengan suhu titik didihnya. Metode ekstraksi panas ini menggunakan pendingin balik sehingga jumlah pelarut yang digunakan terbatas dan relatif konstan serta memanfaatkan suhu didihnya dengan waktu tertentu. Pelarut akan menguap dan uap yang terbentuk menjadi embun didinginkan akan kembali menarik zat aktif dalam simplisia. Proses ekstraksi dikerjakan sebanyak tiga kali selama 4 jam (Fadhilaturrehmi, 2015).

(3) Infusa

Infusa adalah cara ekstraksi yang prinsipnya dekat dengan cara masyarakat dalam memproduksi obat tradisional. Proses memanfaatkan pelarut air dengan suhu penangas air terukur 90-98°C selama 15 sampai 20 menit untuk penyarian zat berkhasiat (Fadhilaturrahmi, 2015). Metode infusa terpilih karena berbagai keunggulan yaitu mudah prosesnya dan murah sedangkan kekurangan dari infusa adalah senyawa yang tidak tahan pemanasan akan merusak senyawa aktif yang terkandung (Ditjen POM, 2014).

(4) Dekokta

Dekokta mempunyai prinsip dan cara yang sama dengan infusa, metode ekstraksi dengan pelarut air tetapi yang membedakan adalah waktu ekstraksi. Dekokta memerlukan waktu lebih lama dibanding infusa yaitu 30 menit dengan temperatur terukur 90-98°C (Istiqomah, 2013).

(5) Digesti

Digesti merupakan metode esktraksi panas dengan pengadukan kontinu atau disebut sebagai maserasi kinetik pada suhu lebih tinggi berkisar 40°C sampai 50°C (Fadhilaturrahmi, 2015).

2.6 Pelarut

Pelarut atau cairan penyari merupakan zat dapat digunakan untuk melarutkan benda cair, padat atau gas yang membuat sebuah larutan. Selain air dikehidupan terdapat pelarut yang sering digunakan yaitu memanfaatkan bahan kimia organik dengan kandungan karbon atau disebut dengan pelarut organik. Pemilihan pelarut ketika melakukan ekstraksi harus dipertimbangkan, pelarut harus memenuhi kriteria pelarut yang baik seperti dibawah ini:

- 1) Bersifat netral terhadap bahan baku sehingga tidak bereaksi dengan komponen yang terekstrak
- 2) Stabil secara fisika dan kimia
- 3) Memiliki daya larut terhadap solute tinggi
- 4) Melakukan penarikan zat berkhasiat secara selektif
- 5) Tidak korosif
- 6) Tidak menyebabkan terbentuknya emulsi
- 7) Tidak beracun
- 8) Tidak mudah terbakar
- 9) Tidak toksik pada lingkungan
- 10) Viskositasnya rendah
- 11) Tidak mudah menguap
- 12) Murah dan mudah diperoleh

Pelarut terbagi menjadi tiga jenis berdasarkan tingkat kepolarannya, yaitu non polar (n-heksana, kloroform dan eter), semipolar (etil asetat) dan polar

(etanol dan metanol). Jenis pelarut yang berbeda akan mempengaruhi kandungan senyawa bioaktif yang dihasilkan (Huliselan, 2015). Senyawa metabolit sekunder yang akan diambil dari daun melinjo seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin bersifat polar sehingga pada proses ekstraksi menggunakan pelarut yang polar. Etanol merupakan salah satu pelarut polar yang banyak digunakan karena bersifat polar, universal dan mudah didapat (Trifani, 2012).

Etanol disebut juga *ethyl alcohol* mempunyai rumus molekul C_2H_6O dengan titik didih $78,2^{\circ}C$ dan nilai logP -0,16 termasuk dalam pelarut polar tidak berwarna (jernih) serta cepat diserap oleh saluran cerna dan didistribusikan keseluruh tubuh. Bersifat tidak toksik sehingga aman untuk digunakan. Etanol efektif melarutkan senyawa polar seperti flavonoid, terpenoid, saponin, tannin, fenon, polifenol, gula, asam amino, senyawa glikosida, xantoxilin, totarol dan quacinoid.

2.7 CMC Na (*Carboxyl Methyl Cellulose*)

Carboxyl methyl cellulose adalah turunan selulosa yang mudah larut dalam air. Bidang industri seperti industri farmasi, makanan, detergen, tekstil dan kosmetik CMC Na berfungsi sebagai suspending agent, pengental, stabilizer dan pengikat air (Coniwanti, 2018). Mekanisme pembuatan dari CMC Na dapat melalui dua tahap yaitu tahap alkalisasi dan tahap karboksimetilasi. Pada tahap alkalisasi menggunakan NaOH dengan tujuan agar gugus-gugus OH pada molekul selulosa dapat diaktifkan (Wijayanti, 2017). Sedangkan

pada tahap karboksimetilasi gugus –OH dapat digantikan oleh $\text{ClCH}_2\text{COONa}$ (Natrium monokloroasetat) sebagai penanda pembentukan CMC Na oleh struktur selulosa (Pitaloka *et al*, 2015).

CMC Na mempunyai struktur berbentuk rantai polimer yang terdiri dari unit molekul selulosa. Setiap unit mempunyai beberapa atom hidrogen dan tiga gugus hidroksil yang disubstitusi oleh *carboxymethyl* (Kamal, 2010). Bersifat higroskopis, bersifat reversibel saat terjadi pengendapan dengan warna putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa. CMC Na dengan mudah larut dalam air dingin maupun panas yang memiliki empat fungsional penting yaitu sebagai pengental, pembentuk gel dan beberapa sebagai emulsi serta stabilisator. Sebagai bahan pengental, CMC Na ditambahkan dengan tujuan membentuk sistem dispersi koloid dan meningkatkan viskositas larutan. pH akan mempengaruhi viskositas dengan kisaran pH 5-11. Saat pH larutan <3 maka CMC Na akan mengendap. Peran CMC Na adalah partikel-partikel yang tersuspensi terperangkap dalam sistem.

2.8 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar

Rattus norvegicus atau juga disebut *Norway rat* adalah hewan uji yang sengaja dipelihara untuk penelitian biomedik (Nugroho *et al*, 2018). Hewan uji ini merupakan spesies ideal yang digunakan karena menunjukkan reaksi umum serupa dengan yang terjadi pada manusia dan hewan. Perbedaan utama dari tikus adalah struktur tubuh tidak umum yang bermuara esophagus ke dalam lambung sehingga perlakuan dengan oral menjadi lebih mudah, selain

itu tikus tidak memiliki kantung empedu (Groot, 2018). Termasuk dalam hewan nokturnal dan social dengan beberapa faktor pendukung kelangsungan hidupnya seperti temperatur dan kelembapan. Temperatur lingkungan yang sesuai untuk tikus putih adalah 19°C sampai 23°C dengan kelembapan 40-70% (Lloyd *et al*, 2013). Tikus putih terbagi menjadi tiga galur yaitu Sprague dawley, wistar dan long evans (Widianti, 2017).

Tikus wistar adalah tikus albino spesies *Rattus norvegicus* yang dibiakkan oleh Intitut Wistar pada tahun 1906. Tikus ini adalah galur tikus pertama yang dibiakkan menjadi model organisme. Menjadi salah satu galur atau *strain* yang paling populer digunakan pada penelitian laboratoirum. Ciri-ciri dari tikus galur wistar adalah kepala lebih kecil dengan tubuhnya yang panjang, telinga berukuran pendek dan tebal, berambut halus, mata berwarna merah, ekornya tidak lebih panjang dari tubuhnya dan memiliki ukuran kaki tikus sebesar 42-47 mm. Tikus memiliki lama hidup antara 4-5 tahun dengan berat badan berkisar 200 gram sampai 500 gram jika dibandingkan dengan galur jenis lain seperti tikus sprague dawley, tikus wistar lebih aktif atau agresif (Sirois, 2005). Menurut Baker *et al* (2013) klasifikasi tikus putih galur wistar sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: vertebrata
Kelas	: Mamalia
Subkelas	: Theria

Infrakelas	: Eutheria
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Sub famili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur/Strain	: Wistar



Gambar 2.14 *Rattus norvegicus* galur wistar (Baker *et al.*, 2013)

2.9 Pletismometer

Pletismometer merupakan alat yang digunakan sebagai pengukur volume kaki hewan uji. Pletismometer memiliki asas pengukuran yang didasarkan pada hukum Archimedes yaitu saat terdapat benda yang masuk dalam zat cair akan menimbulkan gaya atau tekanan ke atas (Sukmawati *et al.*, 2015). Hukum tersebut juga menjelaskan bahwa proses kerjanya dilakukan berdasarkan perpindahan cairan pengukur saat kaki hewan uji dimasukkan dalam bejana ukur maka akan diketahui volume telapak kaki tikus.

Pletismometer terdiri dari tabung yang lebih kecil terdapat transduser dan yang lebih besar sebagai tempat untuk memasukkan kaki hewan coba. Tanda batas diberikan pada kaki tikus yang terfokus di sendi tibiotarsal sebelum dilakukan pengukuran dengan pletismometer. Telapak kaki dicelupkan sehingga tingkat cairan dalam kedua tabung menjadi berubah. Volume kaki dicatat sesuai dengan waktu dan dihitung rerata volume kaki. Pletismometer terbagi menjadi dua jenis yaitu pletismometer digital dan pletismometer air raksa.



Gambar 2.15 Pletismometer (Dokumentasi Pribadi)

2.10 Karagenan

Karagenan adalah polisakarida yang dapat larut dalam air dan bersifat hidrofilik. Merupakan hasil dari ekstraksi beberapa spesies rumput laut atau alga merah (*rhodophyceae*) berasal dari Samudera Atlantik, Eropa dan Amerika (Necas dan Bartosikova, 2013). Tersusun dari 25.000 turunan galaktosa, karagenan mempunyai kemampuan membentuk gel

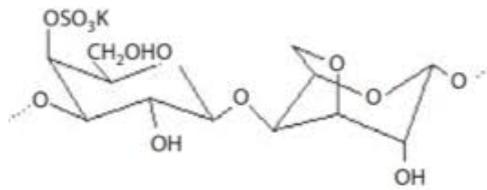
dengan mengambahkan kation tertentu seperti K^+ atau Ca^{2+} sehingga akan terbentuk agregat yang lebih rapat. Mampu merangsang respon inflamasi yang bersifat akut, non imun, reproduibilitas tinggi serta dapat diteliti dengan benar (Ofori *et al*, 2020). Karagenan akan melepaskan mediator inflamasi akan menginduksi cedera sel. Hasil dari penginduksian dengan karagenan selama 6 jam bertahan dan perlahan menurun dalam waktu 24 jam. Kurang lebih 1 jam waktu laten karagenan sebelum terjadi pembentukan edema, pembentukan edema maksimal membutuhkan waktu setelah 2-3 jam.

2.10.1 Jenis Karagenan

Karagenan digolongkan menjadi tiga jenis yaitu karagenan lambda, kappa dan iota (Sorimin *et al*, 2018). Perbedaan ketiga jenis karagenan terletak pada komposisi dan struktur kimiawi, struktur yang berbeda terletak pada 3,6-anhidrogalaktosa dan gugus sulfat (Imeson, 2010).

1) Karagenan kappa

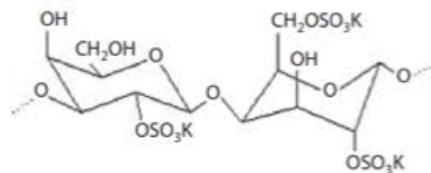
Jenis karagenan terbanyak yang dapat ditemui di alam adalah karagenan kappa. Termasuk dalam karagenan kedua yang paling stabil dengan menyusun 60% dari karagenan pada *Chondrus crispus* dan mendominasi *Euchema spinosum* (Faizi *et al*, 2017). Karagenan kappa terdapat 3,6-anhidrogalaktosa dengan hanya satu gugus ester sulfat (Venugopal, 2011).



Gambar 2.16 Karagenan Kappa

2) Karagenan lambda

Jenis karagenan paling banyak kedua adalah lambda karagenan yang dapat ditemui di alam. Komponen utama dalam karagenan lambda adalah *Gigartina aciculari* dan *Gigartina pitillata*. Diantara karagenan yang lainnya, karagenan lambda merupakan yang terstabil dan mudah larut dalam air dan NaCl dengan menyusun 40% dari karagenan pada *Chondrus cypus* (Necas dan Bartosikova, 2013). Karagenan lambda tidak memiliki gugus 3,6-anhidrogalaktosa namun memiliki tiga gugus ester sulfat (Venugopal, 2011).

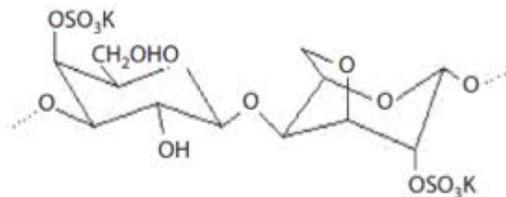


Gambar 2.17 Karagenan Lambda

3) Karagenan iota

Karagenan iota atau disebut juga sebagai t-karagenan merupakan jenis karagenan yang jumlahnya paling sedikit di alam, dapat ditemukan pada rumput laut (*Euchema spinosum*)

(Iglauer *et al*, 2011). Karagenan iota terdapat 3,6-anhidrogalaktosa dengan dua gugus ester sulfat (Venugopal, 2011)



Gambar 2.18 Karagenan Iota

2.10.2 Mekanisme Kerja Karagenan

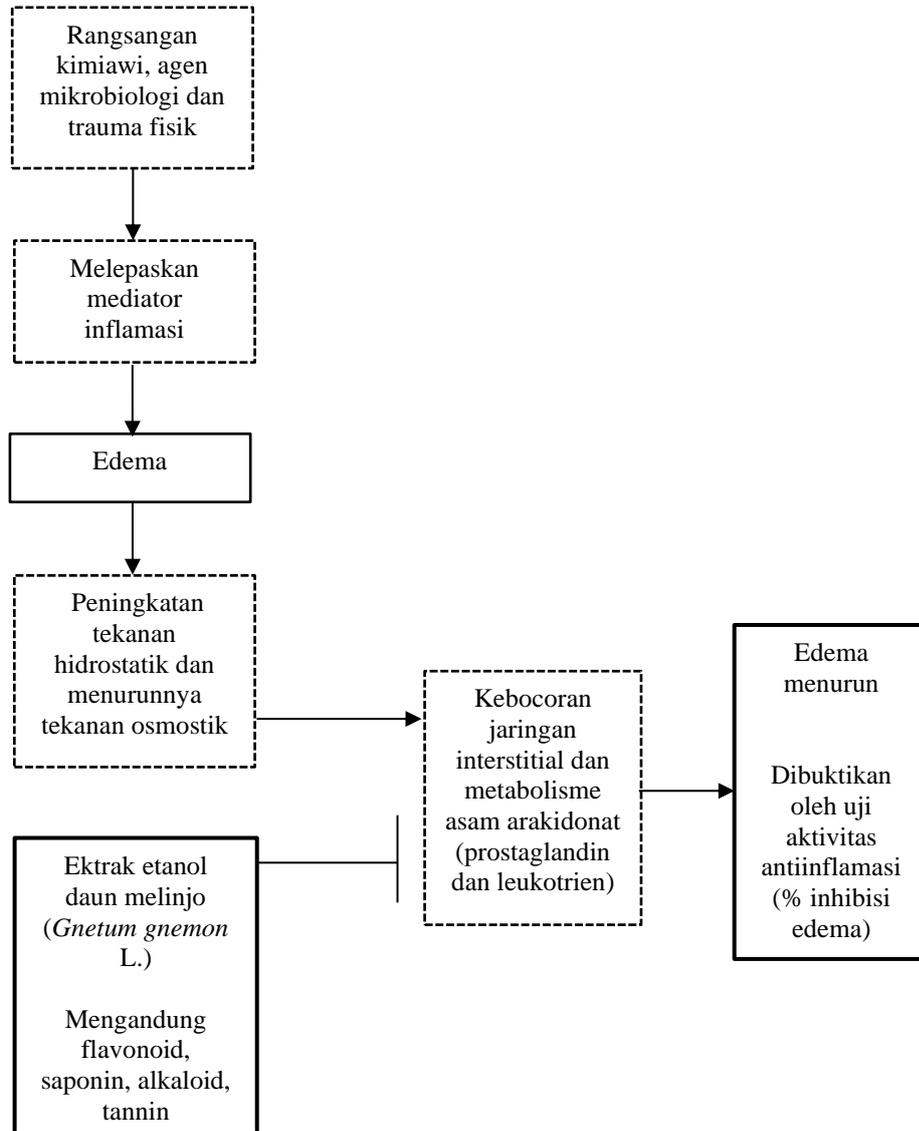
Karagenan berkeja dengan cara menginduksi COX-2 yang akan menghasilkan prostaglandin dalam bentuk edema. Tahap awal terjadinya edema prostaglandin dilepaskan sehingga berinteraksi dengan jaringan dan menghasilkan perubahan vaskular pada pembuluh darah (Necas dan Bartosikova, 2013). Terdapat tiga tahap karagenan dalam membentuk edema. Tahap pertama terjadi pengeluaran histamin dan serotonin akibat degranulasi sel *mast*, proses tersebut berlangsung selama 1 jam. Fase kedua, setelah induksi terjadi pengeluaran bradikinin pada 1,5 sampai 2,5 jam dan fase terakhir adalah terjadi pelepasan prostaglandin 3 sampai 4 jam setelah induksi (Patel *et al*, 2012).

Produksi nitrat oksida yang merupakan mediator inflamasi akut dipicu adanya karagenan. Induksi karagenan juga menghasilkan deteksi lanjutan dari mediator lain seperti histamin, serotonin dan

bradikinin. Pada fase akhir peradangan terdeteksi prostaglandin mempengaruhi peningkatan permeabilitas vaskular (Posades *et al*, 2014).

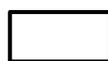
BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep

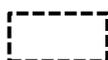


Gambar 3.1 Kerangka Konsep

Keterangan :



: Dilakukan penelitian



: Tidak dilakukan penelitian

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep diatas, maka peneliti menarik hipotesis dalam penelitian sebagai berikut :

1. Hipotesis Nol (H_0) : Ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) tidak memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus jantan galur wistar.
2. Hipotesis Alternatif (H_a) : Ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus jantan galur wistar.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan desain penelitian studi eksperimental laboratorium untuk melakukan pengujian aktivitas antiinflamasi pada ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada kaki tikus putih jantan galur wistar dengan induksi karagenan.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang diperoleh di Kabupaten Jember, Jawa Timur dengan hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) berumur 2-3 bulan yang memiliki berat badan 200-300 gram yang diperoleh dari Malang, Jawa Timur.

4.2.2 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. Pengambilan sampel dilakukan secara acak atau *random*.

- a. Kriteria inklusi : Tikus putih jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan yang memiliki berat badan 200-300 gram dan sehat yang ditandai dengan pergerakan yang aktif.

- b. Kriteria eksklusi : Tikus putih jantan galur wistar dengan berat badan kurang dari 200 gram dan lebih dari 300 gram.

Jumlah total sampel yang akan digunakan dihitung menggunakan rumus Federer yaitu dengan membagi kelompok perlakuan menjadi 5 kelompok. Rumus Federer meliputi $(t-1)(n-1) \geq 15$, dalam hal ini t merupakan jumlah perlakuan, n yaitu total sampel yang digunakan.

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

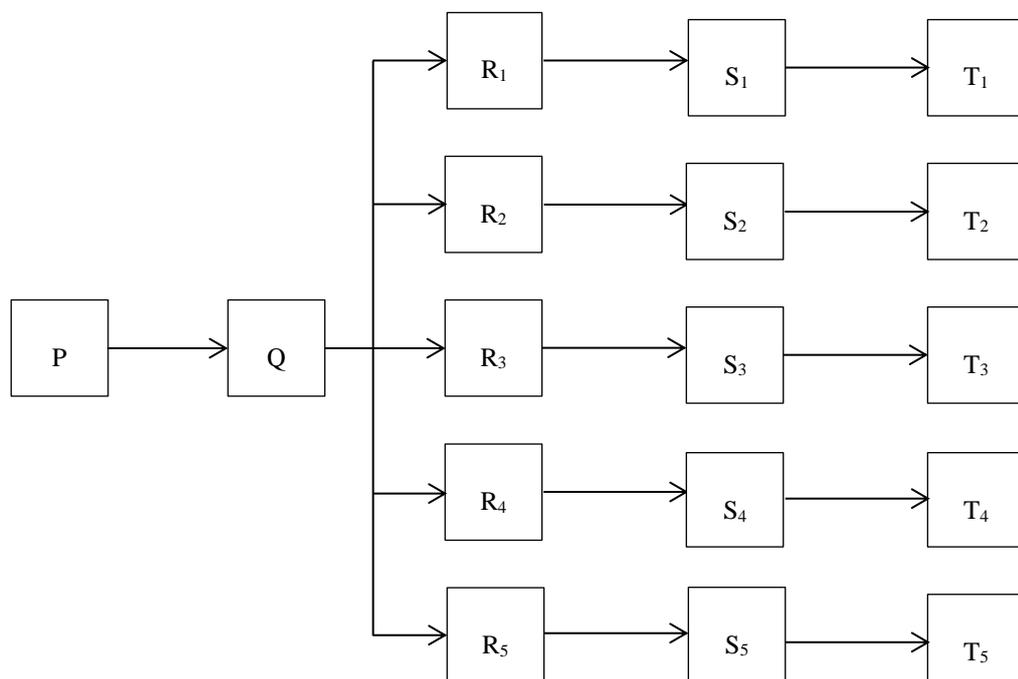
$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 15+4$$

$$n \geq 5$$

Penelitian antiinflamasi ini membutuhkan total 25 sampel. Setiap kelompok perlakuan terdiri atas 5 sampel atau tikus yang diberikan perlakuan.



Gambar 4.1 Kelompok perlakuan

Keterangan :

P : Total hewan yang akan diuji (25 ekor tikus putih jantan galur wistar)

Q : Teknik pengambilan sampel (Simple random sampling)

R : R₁ :Kelompok kontrol positif natrium diklofenak 4,5 mg/KgBB

R₂ :Kelompok kontrol negatif CMC Na 0,5%

R₃ :Kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB

R₄ :Kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB

R₅ :Kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB

S : S₁ :Pemberian natrium diklofenak 4,5 mg/KgBB dengan induksi karagenan

S₂ :Pemberian CMC Na 0,5% dengan induksi karagenan

S₃ :Pemberian etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB dengan induksi karagenan

S₄ :Pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB dengan induksi karagenan

S₅ :Pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB dengan induksi karagenan

T : T₁ :Hasil uji aktivitas antiinflamasi kelompok natrium diklofenak 4,5 mg/KgBB dengan induksi karagenan

T₂ :Hasil uji aktivitas antiinflamasi kelompok CMC Na 0,5% dengan induksi karagenan

T₃ :Hasil uji aktivitas antiinflamasi kelompok ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB dengan induksi karagenan

T₄ :Hasil uji aktivitas antiinflamasi kelompok ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB dengan induksi karagenan

T₅ :Hasil uji aktivitas antiinflamasi kelompok ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB dengan induksi karagenan

4.3 Tempat Penelitian

Tempat penelitian dilaksanakan di Laboratorium FKK (Farmasi Klinis dan Komunitas) Terpadu Universitas dr. Soebandi Jember.

4.4 Waktu Penelitian

Waktu yang diperlukan untuk penelitian adalah dalam waktu kurang lebih tiga bulan pada bulan Februari – April 2023.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Independen (Variabel Bebas)

Variabel bebas yang digunakan yakni dosis ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

4.5.2 Variabel Dependen (Variabel Terikat)

Variabel terikat penelitian ini yakni aktivitas antiinflamasi pada edema kaki tikus setelah pemberian ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional

Variabel	Pengertian	Cara Ukur	Alat Ukur	Skala
Dosis ekstrak etanol daun melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	Total konsentrasi dosis ekstrak etanol daun melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) yang diberikan secara oral pada tikus putih jantan galur wistar dalam satuan mg/BB	Menimbang berat tikus selanjutnya ekstrak etanol daun melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) dihitung dosisnya 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB kemudian diinjeksikan secara intraplantar	Neraca analitik	Rasio
Dosis Natrium diklofenak	Pemberian kontrol positif secara oral pada tikus	Menghitung selanjutnya perlakuan	4,5 mg/KgBB tikus diberikan	Neraca analitik Rasio
Dosis karagenan	Total konsentrasi dosis karagenan yang diinjeksi secara intraplantar dan menyebabkan terjadinya pembengkakan	Karagenan ditimbang 1 gram dan dimasukkan dalam <i>beaker glass</i> 100 mL kemudian dicampur NaCl 0,9%	Sprit 1 cc	Rasio
Aktivitas anti-inflamasi	Kemampuan dalam mengurangi atau menekan derajat edema yang dihasilkan oleh induksi pada hewan uji. Aktivitas antiinflamasi meliputi:	Diukur dengan menghitung volume edema, persen volume edema dan persen inhibisi pembentukan edema		
	1) Volume edema, merupakan selisih dari volume kaki tikus sebelum dan sesudah diradangkan (diinduksi).	1) Volume edema, diukur dengan menghitung volume telapak kaki tikus yang diinduksi oleh karagenan dikurangi volume awal.	1) Pletismo-meter air raksa	1) Rasio
	2) Persentase volume edema, yaitu perhitungan untuk mengetahui persentase volume edema pada kaki tikus setelah diberikan perlakuan (induksi).	2) Persentase volume edema, diukur dengan menghitung persen volume radang pada telapak kaki tikus setelah diinduksi karagenan dikurangi volume kaki mula-mula dibagi volume kaki mula-mula dikali 100	2) Microsoft Excel	2) Rasio
	3) Persentase inhibisi pembentukan edema.	3) Persentase inhibisi pembentukan edema, diukur dengan menghitung persen	3) Microsoft Excel	3) Rasio

Variabel	Pengertian	Cara Ukur	Alat Ukur	Skala
	Persentase penghambatan volume edema yang dihitung berdasarkan penurunan edema dibandingkan kontrol negatif	rerata radang kelompok kontrol negatif dikurangi persen rerata radang kelompok kontrol positif, dan ekstrak etanol daun melinjo dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB) dibagi persen rerata radang kelompok kontrol negatif dikali 100%		

4.7 Pengumpulan Data

4.7.1 Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan metode pengamatan atau eksperimen langsung sebagai teknik pengumpulan data terhadap hewan uji coba tikus putih jantan galur wistar.

4.7.2 Determinasi Tanaman

Determinasi terlebih dahulu dilakukan yang bertujuan untuk menentukan jenis dan memastikan kebenaran simplisia yang akan digunakan. Determinasi ini dilakukan di Politeknik Negeri Jember.

4.8 Instrumen Penelitian

4.8.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian yaitu tempat minum dan makan untuk pemeliharaan tikus, kandang, sekam, alat kebersihan, neraca hewan, arloji, pletismometer air raksa, hot plate, spuit 1 cc, tabung reaksi, *beaker glass*, neraca analitik, batang pengaduk, spidol, mortir dan stamper, gelas ukur, jarum sonde, alkohol swab.

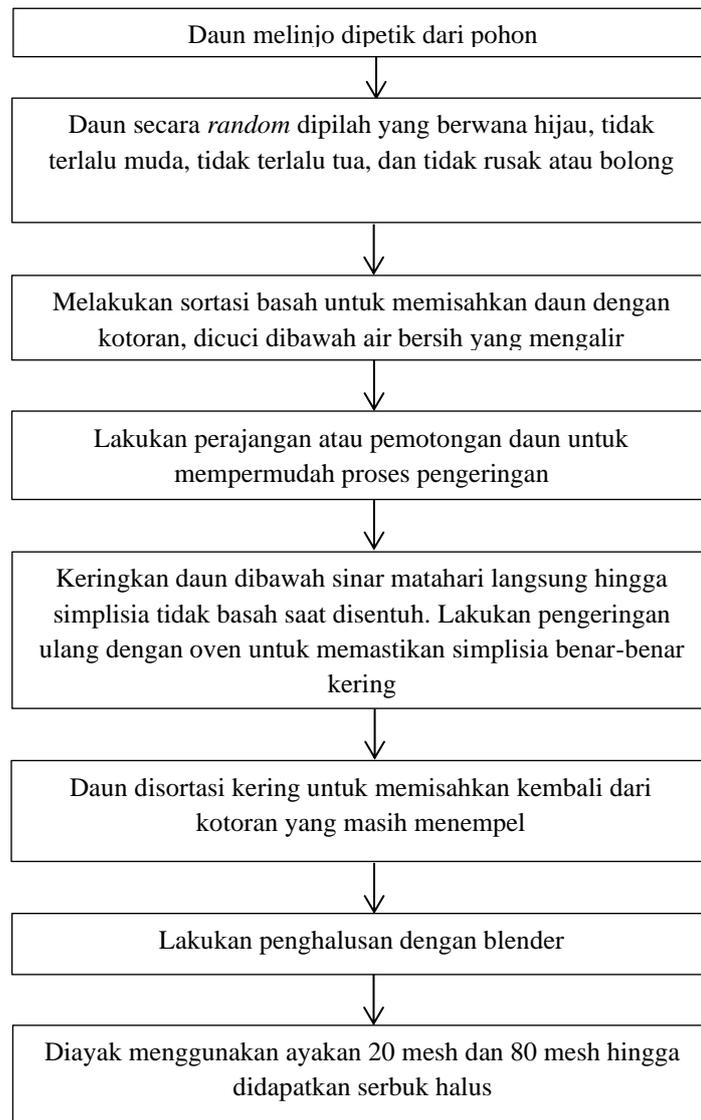
4.8.2. Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang akan digunakan yaitu ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan dosis 100 mg/kgBB; 200 mg/kgBB; 400 mg/kgBB, karagenan 1%, natrium diklofenak (50 mg), 25 ekor tikus jantan galur wistar, CMC Na 0,5%, serbuk Mg (Merck), reagen dragendorff (Nitra kimia), HCl pekat, pereaksi FeCl₃ (Merck), aquadest.

4.9 Penyiapan Bahan yang Digunakan

4.9.1 Pembuatan Simplisia

Simplisia daun melinjo yang didapatkan dari Kabupaten Jember, Provinsi Jawa Timur. Langkah-langkah pembuatan simplisia sebagai berikut:



Gambar 4.2 Langkah-langkah pembuatan simplisia

4.9.2 Pembuatan Ekstrak

Metode ekstraksi dingin remaserasi dipilih dalam proses pembuatan ekstrak etanol daun melinjo dengan pelarut etanol. Simplisia daun melinjo yang telah diserbuk dan ditimbang sebanyak 300 gram kemudian dilakukan perendaman dalam pelarut etanol 96% sebanyak 1,5 liter pada suatu wadah, ditutup dengan aluminium foil, dan lama ekstraksi menggunakan remaserasi

selama 3 hari atau 3x24 jam pada temperatur ruang dengan total pelaut yang diperlukan sebesar 3 liter. Hasil rendaman ditampung dalam *beaker glass* dan dimasukkan dalam *rotary evaporator* sehingga didapatkan ekstrak kental (Murtisiwi, 2018). Menurut Widarto *et al* (2021), hasil rendemen ekstrak kental diperoleh menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Rendemen Ekstrak} = \frac{\text{Berat ekstrak yang diperoleh}}{\text{Berat serbuk simplisia yang diekstrak}} \times 100\%$$

4.9.3 Dosis Ekstrak Etanol Daun Melinjo

Ekstrak etanol daun melinjo terbagi dalam 3 kelompok perlakuan yaitu dosis 100 mg/KgBB dengan menimbang sebanyak 20 mg ekstrak dalam 25 mL larutan stok, dosis 200 mg/KgBB dengan menimbang sebanyak 40 mg dalam 25 mL larutan stok dan dosis 400 mg/KgBB dalam 25 mL larutan stok dengan menimbang sebanyak 80 mg.

4.9.4 Dosis Natrium Diklofenak

Pemberian dosis natrium diklofenak pada tikus disesuaikan dengan dosis efektif. Pengkonversian dilakukan dari dosis manusia dengan berat badan 70 Kg/BB manusia ke tikus 200 gram adalah 0,018, dosis 50 mg natrium diklofenak merupakan dosis efektif sebagai antiinflamasi. Natrium diklofenak yang digunakan 4,5 mg/kgBB pada tikus. Menggunakan perkiraan berat badan tikus jantan 200 gram, maka sebanyak 0,9 mg adalah jumlah induksi yang akan diberikan pada setiap tikus.

4.9.5 Pembuatan Suspensi CMC Na 0,5%

Menimbang CMC Na sebanyak 0,5 gram menggunakan neraca dan ditaburkan tipis dan merata diatas mortir yang terdapat air panas sebanyak 100 mL. Diamkan selama 1 jam dan dilakukan pengadukan untuk membentuk suspending agent.

4.9.6 Pembuatan Suspensi Natrium Diklofenak

Sebanyak 10 tablet natrium diklofenak yang mengandung 50 mg dilakukan penimbangan dan dilanjutkan dengan menghitung rerata keseluruhan tablet, dihaluskan untuk menjaga keseragaman bobot. Natrium diklofenak yang telah dihitung sesuai kebutuhan dan dihalus dicampurkan dengan suspending agent CMC Na 0,5% sedikit demi sedikit sembari diaduk. Memasukkan kedalam *beaker glass* dan tambahkan aquadest hingga volume 100 mL.

4.9.7 Pembuatan Suspensi Karagenan 1%

Menimbang karagenan sebanyak 1 gram dimasukkan dalam *beaker glass* berisi NaCl 0,9%, tambahkan NaCl 0,9% hingga tanda batas labu ukur. Diamkan selama 60 menit agar mendapatkan viskositas yang baik. Induksi dilakukan melalui intraplantar.

4.10 Skrining Fitokimia

4.10.1 Uji Senyawa Flavonoid

Pengujian senyawa flavonoid dengan menimbang ekstrak etanol daun melinjo sebanyak 2 mL dan masukkan dalam tabung

reaksi, masukkan serbuk Mg dan sebanyak 5 tetes HCl pekat. Positif mengandung adanya flavonoid apabila terdapat reaksi pembentukan endapan jingga atau kuning atau warna merah (Widarto *et al*, 2021).

4.10.2 Uji Senyawa Alkaloid

Ekstrak ditimbang sebanyak 2 mL, teteskan reagen Dragendroff beberapa tetes. Apabila terdapat endapan orange atau endapan coklat kemerahan menunjukkan adanya alkaloid (Widarto *et al*, 2021).

4.10.3 Uji Senyawa Saponin

Menimbang ekstrak sebanyak 2mL, tambahkan aquadest panas sebanyak 10 mL, dinginkan dan saat campuran telah dingin lakukan pengocokkan selama 10 detik. Teteskan HCl pekat sebanyak 1 tetes untuk melihat ketahanan dari buih. Jika terbentuk busa atau buih stabil setinggi 1-3 cm dan bertahan selama 15 menit dapat diartikan bahwa terdapat kandungan saponin (Widarto *et al*, 2021).

4.10.4 Uji Senyawa Tannin

Menimbang ekstrak sebanyak 2 mL, beberapa tetes pereaksi FeCl₃ 1% dicampurkan pada sampel. Apabila membentuk adanya warna hitam atau biru kehitaman dapat diartika bahwa ekstrak tersebut terdapat kandungan tannin (Widarto *et al*, 2021).

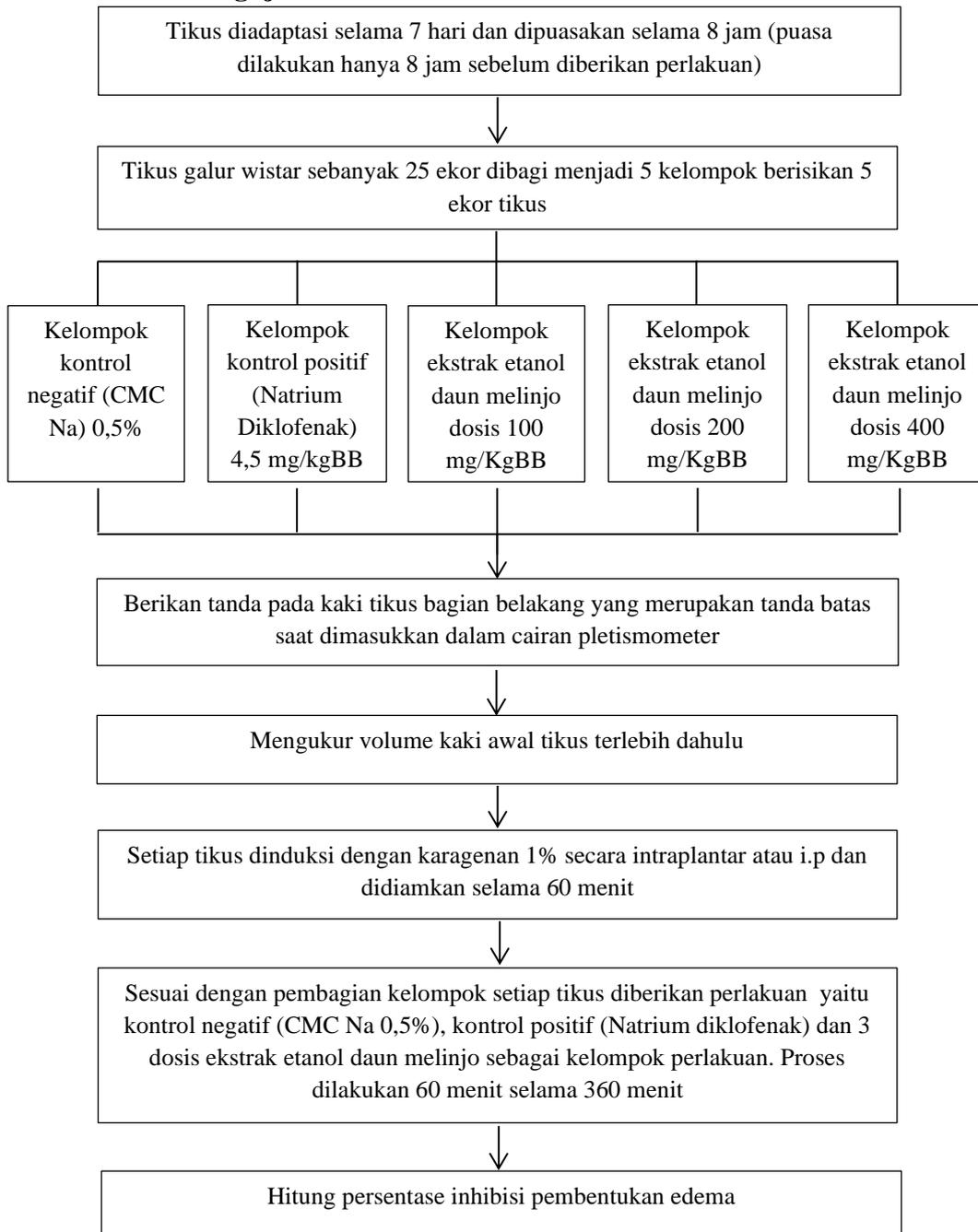
4.11 Uji Aktivitas Antiinflamasi

4.11.1 Persiapan Hewan Uji

Sebelum dilakukan pengujian, tikus putih jantan galur wistar diadaptasikan pada lingkungan penelitian selama 1 minggu. Selama adaptasi hewan ditempatkan dalam kandang yang sesuai seperti dalam keadaan bersih dengan luas ruang yang cukup, selain itu kandang terstruktur mudah dibongkar pasang seperti (bak plastik yang ditutup dengan kawat). Tujuannya agar dapat melihat dari luar sehingga mudah dilakukan pengamatan dan pengambilan. Kandang diberikan alas tidur berupa sekam, sekam diganti setiap dua hari sekali agar tikus tetap merasa nyaman, tidak berbau dan kotor.

Proses memindahkan tikus kedalam kandang yaitu tikus (pada bagian badan) dipegang dengan sarung tangan, satu per satu tikus dipindahkan dalam kandang dengan hati-hati untuk menjaga tikus tidak dalam keadaan stress dan takut. Tikus diberikan perlakuan selama adaptasi seperti memberikan makan dan minum aquadest sekali sehari pada pagi dan sore hari, membersihkan kandang dan tempat makan maupun minum secara teratur, dijaga suhu, udara, kelembapan, kebisingan dan intensitas cahaya, cara memegang serta pemberian perlakuan pada tiap kelompok memerlukan perhatian khusus.

4.11.2 Pengujian Aktivitas Antiinflamasi



Gambar 4.3 Pengujian aktivitas antiinflamasi

Sebelum tikus diinduksikan dengan karagenan, diberikan waktu jeda pada semua perlakuan selama 60 menit tujuannya agar selama jeda berlangsung telah timbul secara maksimal efek

penurunan edema. Karagenan mampu merangsang respon inflamasi yang bersifat akut dan dengan baik dapat diamati (Morris, 2003). Hasil dari penginduksian karagenan selama 6 jam dapat bertahan dan mulai menurun dalam kurun waktu 24 jam. Kurang lebih 1 jam waktu laten karagenan sebelum terjadi pembentukan edema, pembentukan edema maksimal membutuhkan waktu setelah 2-3 jam (Juheini, 1990).

4.12 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang akan digunakan pada penelitian ini adalah volume edema mula-mula dan setelah penginjeksian karagenan. Selanjutnya data dianalisis dengan menghitung persentase volume edema menggunakan rumus :

$$\% \text{ volume edema} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100\%$$

Keterangan:

V_t : Volume telapak kaki setelah diinjeksi karagenan

V_0 : Volume telapak kaki sebelum diinjeksi karagenan (awal)

Setelah diperoleh data persentase volume edema dilanjutkan dengan perhitungan persentase penghambatan radang atau % inhibisi edema dengan rumus :

$$\% \text{ inhibisi edema} = \frac{a-b}{a} \times 100\%$$

Keterangan :

a = persen radang rata-rata kelompok kontrol

b = persen radang rata-rata kelompok uji dan pembanding

Pada penelitian ini data dilakukan analisis dan pengolahan dengan uji ANOVA pada aplikasi SPSS. Perolehan data dalam bentuk persentase inhibisi data keseluruhan pada setiap kelompok perlakuan dilanjutkan dengan pengujian normalitas data menggunakan *test* normalitas *Shapiro wilk* dengan tujuan mengetahui dan memastikan distribusi data secara normal. Apabila data terdistribusi dengan normal dilakukan pengujian homogenitas dengan *Levene statistic* memastikan bahwa data juga tersebar secara merata dengan nilai normalitas dan homogenitas $p > 0,05$. Analisis dapat dilanjutkan dengan menggunakan ANOVA *one way* pada program SPSS dengan nilai $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan H_0 ditolak dan H_a diterima sedangkan apabila nilai $p > 0,05$ maka H_a ditolak dan H_0 diterima. Saat hipotesis statistik menunjukkan $p > 0,05$ dilanjutkan dengan uji *non parametric Kruskal Wallis* yang memiliki tarif kepercayaan 95% ($\alpha = 0,01$). Analisis menggunakan aplikasi SPSS versi 26.

4.13 Etika Penelitian

Dasar atau aturan yang harus dilakukan selama proses penelitian eksperimen disebut dengan etika penelitian eksperimen. Pada penelitian ini uji etik akan dilakukan melalui komisi etik di Universitas dr. Soebandi

Jember. Berdasarkan 7 standar WHO tahun 2011 menyatakan bahwa penelitian dapat dinyatakan layak etik, yaitu :

- a. Nilai sosial
- b. Nilai ilmiah
- c. Pemerintah beban dan manfaat
- d. Resiko
- e. Bujukan/eksploitasi
- f. Kerahasiaan dan privasi

Mengacu pada penjelasan persetujuan CIOMS tahun 2016 bahwa penelitian akan dilaksanakan setelah memperoleh izin kode etik.

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1 Data Umum

5.1.1 Determinasi Tanaman

Sebelum dilakukan ekstraksi daun melinjo menggunakan pelarut etanol, terlebih dahulu dilakukan determinasi tanaman. Determinasi tanaman telah dilakukan di Politeknik Negeri Jember, dari hasil determinasi tersebut yang merupakan tahap awal untuk menentukan kebenaran nama atau jenis tanaman secara spesifik dapat dipastikan bahwa benar pada penelitian ini bagian yang digunakan yaitu daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

5.1.2 Rendemen Ekstrak

Daun melinjo segar yang telah diproses hingga menjadi serbuk simplisia kering dilakukan penimbangan sebanyak 300 gram yang akan dilakukan ekstraksi menggunakan maserasi. Masukkan sampel tersebut ke maserator dan tambahkan pelarut sebanyak 1,5 liter. Campuran sampel dengan pelarut direndam selama 1x24 jam dengan sesekali pengadukan. Lakukan penyaringan maserat dan proses remaserasi sebanyak 2 kali dengan etanol sebanyak 1,5 liter (pada tiap perendaman). Selama 24 jam diamkan dan saring kembali maserat. Setelahnya pekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50 °C dan didapatkan ekstrak kental sebesar 65,57 gram.

Esktrak etanol daun melinjo yang telah pekat dihitung persentase rendemen, menurut Senduk (2020) rendemen diartikan sebagai rasio antara berat ekstrak yang dihasilkan dengan berat simplisia yang ditimbang. Semakin besar nilai persentase rendemen yang diperoleh maka semakin banyak ekstrak yang diperoleh (Wijaya *et al*, 2018). Selain itu, perhitungan persentase rendemen bertujuan agar dapat diketahui kadar senyawa kimia yang didpatkan atau ditarik oleh pelarut tetapi rendemen tidak untuk mengetahui jenis senyawa yang tertarik tidak dapat diketahui dengan nilai rendemen diatas 10% (Ukieyanna, 2012). Pada penelitian ini dihasilkan persentase rendemen sebesar 21,86% yang ditabulasikan sebagai berikut :

Tabel 5.1 Hasil ekstraksi daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)

Sampel	Berat Sampel	Berat Ekstrak	Volume Pelarut (Etanol)	Lama Perendaman	Rendemen Ekstrak (%)
Daun Melinjo	300 gram	65,573 gram	4,5 liter	3x24 jam	21,86%

5.1.3 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Kontrol Negatif

1) Persentase Volume Edema

Pada penelitian ini pengujian aktivitas antiinflamasi sesuai pembagian kelompok uji. Perolehan hasil dari pengukuran volume edema kaki tikus kelompok kontrol negatif setiap jam ditabulasikan sebagai berikut :

Tabel 5.2 Data pengukuran volume edema kelompok kontrol negatif

Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Pengukuran Volume Edema (mL)							
		Volume (0)	Volume (t)	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Kontrol Negatif (CMC-Na)	1.	0,14	0,22	0,24	0,25	0,25	0,25	0,23	0,23
	2.	0,13	0,22	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,22
	3.	0,12	0,21	0,22	0,23	0,23	0,23	0,22	0,22
	4.	0,11	0,20	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20	0,20
	5.	0,11	0,20	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20
Rata-Rata		0,122	0,21	0,222	0,226	0,226	0,226	0,218	0,218

Terlihat pada tabel terjadi kenaikan volume kaki tikus setelah diinduksi karagenan. Hal tersebut disebutkan dalam penelitian Ofori *et al* (2020) bahwa karagenan merupakan induktor reaksi inflamasi bersifat akut yang dapat meningkatkan volume edema. Sedangkan pada kelompok tikus yang diberikan kontrol negatif (CMC Na) menunjukkan adanya kenaikan mulai dari jam pertama yang disebabkan karena pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan CMC Na tidak memiliki aktivitas antiinflamasi dan tidak memberikan efek penurunan volume edema dengan kata lain CMC Na hanya sebagai pelarut.

2) Persentase Inhibisi

Perhitungan persentase inhibisi edema bertujuan untuk mengetahui kemampuan suatu obat dalam melakukan penghambatan edema yang terbentuk pada telapak kaki tikus. Terlihat pada tabel 5.3 pada kelompok kontrol negatif menunjukkan persentase volume edema yang tinggi serta tidak memiliki persentase inhibisi.

Tabel 5.3 Persentase volume edema dan persentase inhibisi kelompok kontrol negatif

No.	Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Persentase Volume Edema	Persentase Inhibisi
1	Kontrol Negatif (CMC Na)	1	72,62%	-
		2	75,64%	
		3	87,45%	
		4	87,87%	
		5	89,39%	
	Rata-rata		82,6%	

5.2 Data Khusus

5.2.1 Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia yang Terkandung Dalam Ekstrak Etanol Daun Melinjo

Pengidentifikasian senyawa kimia (skrining fitokimia) yang telah dilakukan bertujuan mengetahui jenis senyawa yang ada atau terdapat dalam ekstrak daun melinjo. Identifikasi kandungan dilaksanakan secara kualitatif dengan tabung reaksi meliputi uji senyawa flavonoid, uji alkaloid, uji saponin dan uji tannin. Hasil uji skrining fitokimia pada ekstrak daun melinjo yang telah dilakukan dapat dilihat dalam tabel 5.4 sebagai berikut :

Tabel 5.4 Skrining Fitokimia

Uji Fitokimia	Pereaksi	Persyaratan	Hasil	Kesimpulan
Flavonoid	Mg + HCl	Kuning atau endapan jingga	Endapan jingga	Positif
Alkaloid	Reagen Dragendrof	Endapan coklat merah	Endapan coklat merah	Positif
Saponin	HCl	Buih setinggi 1-3 cm	Timbul buih 1,1 cm	Positif
Tannin	FeCl ₃	Hitam atau biru kehitaman	Hitam	Positif

5.2.2 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Kontrol Positif

1) Persentase Volume Edema

Pada penelitian ini pengujian aktivitas antiinflamasi dilaksanakan sesuai pembagian kelompok uji. Perolehan hasil dari pengukuran volume edema kaki tikus pada setiap jam ditabulasikan seperti dibawah ini :

Tabel 5.5 Data pengukuran volume edema kelompok kontrol positif

Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Pengukuran Volume Edema (mL)							
		Volume (0)	Volume (t)	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Kontrol Positif (Natrium Diklofenak)	1.	0,12	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,12	0,12
	2.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,15	0,14	0,14	0,13
	3.	0,15	0,22	0,20	0,19	0,18	0,16	0,15	0,15
	4.	0,14	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,14
	5.	0,12	0,18	0,17	0,16	0,15	0,13	0,12	0,12
Rata-Rata		0,132	0,192	0,180	0,170	0,158	0,144	0,134	0,132

Terlihat pada tabel terjadi kenaikan volume kaki tikus setelah diinduksi karagenan. Hal tersebut disebutkan dalam penelitian Ofori *et al* (2020) bahwa karagenan merupakan induktor reaksi inflamasi bersifat akut yang dapat meningkatkan volume edema. Pada kelompok tikus yang diberikan kelompok kontrol positif menunjukkan terjadinya penurunan volume edema dari jam pertama hingga jam keenam.

2) Persentase Inhibisi

Perhitungan persentase inhibisi edema bertujuan untuk mengetahui kemampuan suatu obat dalam melakukan penghambatan edema yang terbentuk pada telapak kaki tikus.

Tabel 5.6 Persentase volume edema dan persentase inhibisi kelompok kontrol positif

No.	Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Persentase Volume Edema	Persentase Inhibisi
1.	Kontrol Positif (Natrium Diklofenak)	1	20,83%	74,78%
		2	15,38%	81,38%
		3	14,44%	82,52%
		4	17,86%	78,38%
		5	18,05%	78,15%
	Rata-rata		17,31%	79,04%

Terlihat pada tabel 5.6 pada kelompok kontrol positif menunjukkan apabila persentase volume edema semakin kecil maka persentase inhibisi semakin besar.

5.2.3 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 100 mg/KgBB

1) Persentase Volume Edema

Persentase volume edema pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 5.7 Data pengukuran volume edema kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB

Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Pengukuran Volume Edema (mL)							
		Volume (0)	Volume (t)	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Perlakuan 1 Dosis EEDM (100mg/kgBB)	1.	0,13	0,19	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15
	2.	0,13	0,18	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14
	3.	0,13	0,19	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15
	4.	0,13	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14
	5.	0,14	0,20	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15
Rata-Rata		0,132	0,192	0,188	0,182	0,172	0,162	0,154	0,146

Terjadi kenaikan volume kaki tikus setelah diinduksi karagenan yang telah didiamkan selama 60 menit. Kelompok yang diberikan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB menunjukkan adanya penurunan edema pada jam

pertama atau 60 menit setelah diberikan suspensi ekstrak secara oral yang dapat diartikan bahwa ekstrak etanol daun melinjo pada dosis 100 mg/KgBB memperlihatkan adanya pengurangan volume edema dimulai pada jam pertama.

2) Persentase Inhibisi

Persentase inhibisi pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 5.8 Persentase volume edema dan persentase inhibisi kelompok perlakuan dosis 100 mg/KgBB

No.	Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Persentase Volume Edema	Persentase Inhibisi
1	Perlakuan 1 (EEDM 100 mg/KgBB)	1	27,05%	67,26%
		2	25,76%	68,81%
		3	29,72%	64,02%
		4	27,04%	67,26%
		5	25%	69,73%
	Rata-rata		26,91%	67,42%

Terlihat pada tabel 5.8 yaitu pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB didapatkan rata-rata persentase inhibisi sebesar 67,42% yang dapat diartikan bahwa kelompok dosis 100 mg/kgBB berpotensi memiliki aktivitas antiinflamasi karena dapat menurunkan volume edema pada kaki tikus.

5.2.4 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 200 mg/KgBB

1) Persentase Volume Edema

Persentase volume edema ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 5.9 Data pengukuran volume edema kelompok perlakuan dosis ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB

Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Pengukuran Volume Edema (mL)							
		Volume (0)	Volume (t)	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Perlakuan 2 Dosis EEDM (200mg/kgBB)	1.	0,14	0,21	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15
	2.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,17	0,16	0,15	0,14
	3.	0,14	0,20	0,19	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15
	4.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	0,15	0,14
	5.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	0,15	0,15
Rata-Rata		0,134	0,192	0,182	0,176	0,170	0,164	0,154	0,146

Seperti tercantum dalam tabel 5.9 Pada kelompok pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB terlihat adanya penurunan edema (setelah induksi karagenan) yang dimulai pada jam pertama atau 60 menit setelah diberikan suspensi ekstrak secara oral.

2) Persentase Inhibisi

Persentase inhibisi kelompok pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 5.10 Persentase volume edema dan persentase inhibisi kelompok perlakuan dosis 200 mg/KgBB

No.	Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Persentase Volume Edema	Persentase Inhibisi
1.	Perlakuan 2 (EEDM 200 mg/KgBB)	1	25%	69,73%
		2	24,47%	70,05%
		3	22,62%	72,62%
		4	22,03%	73,33%
		5	23,31%	71,78%
	Rata-rata		23,49%	71,50%

Terlihat pada tabel 5.10 persentase penghambatan edema yang terbentuk berbanding terbalik dengan persentase volume edema yang juga menunjukkan hal yang sama dengan kelompok kontrol positif. Didapatkan persentase inhibisi pada kelompok perlakuan dosis 200 mg/KgBB sebesar 71,50% , hal ini dapat diartikan bahwa pada dosis 200 mg/KgBB berpotensi

memiliki aktivitas antiinflamasi karena dapat menurunkan volume edema pada kaki tikus.

5.2.5 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 400 mg/KgBB

1) Persentase Volume Edema

Persentase volume edema pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 5.11 Data pengukuran volume edema kelompok perlakuan dosis ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB

Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Pengukuran Volume Edema (mL)							
		Volume (0)	Volume (t)	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Perlakuan 3 Dosis EEDM (400mg/kgBB)	1.	0,13	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15	0,15	0,14
	2.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13
	3.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13
	4.	0,13	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15	0,14	0,14
	5.	0,12	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12
Rata-Rata		0,128	0,184	0,174	0,164	0,158	0,148	0,140	0,132

Setelah diinduksi dengan karagenan dan didiamkan selama 60 menit. Kelompok perlakuan dosis 400 mg/KgBB menunjukkan penurunan edema pada jam pertama atau 60 menit setelah diberikan suspensi ekstrak secara oral.

2) Persentase Inhibisi

Persentase inhibisi pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 5.12 Persentase volume edema dan persentase inhibisi kelompok perlakuan dosis 400 mg/KgBB

No.	Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Persentase Volume Edema	Persentase Inhibisi
1.	Perlakuan 3 (EEDM 400 mg/KgBB)	1	19,46%	76,44%
		2	19,35%	76,57%
		3	19,35%	76,57%
		4	18,18%	77,99%
		5	20,83%	74,78%
	Rata-rata		19,43%	76,47%

Terlihat pada tabel 5.12 pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB menghasilkan persentase inhibisi sebesar 76,47% yakni persentase volume edema yang semakin kecil maka persentase inhibisi semakin besar. Hal ini dapat diartikan bahwa kelompok dosis 400 mg/KgBB berpotensi memiliki aktivitas antiinflamasi karena dapat menurunkan volume edema pada kaki tikus.

5.2.6 Analisis Dosis Ekstrak Etanol Daun Melinjo yang Paling Efektif

1) Persentase Volume Edema

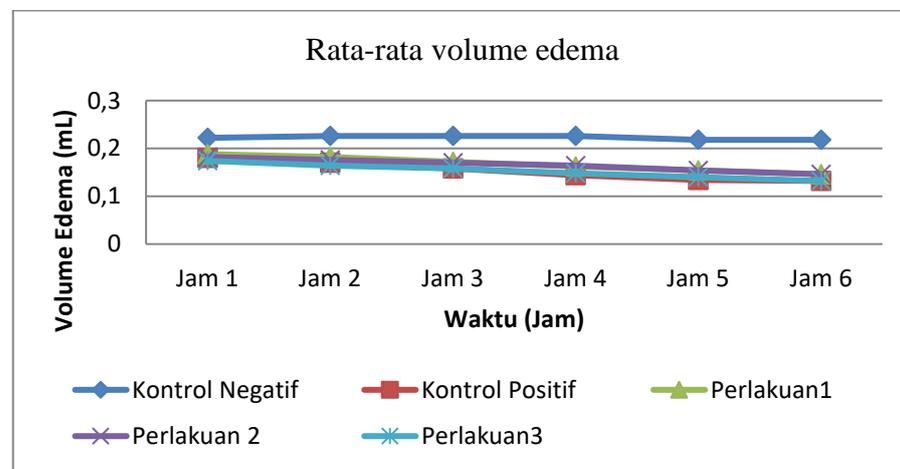
Dapat terlihat pada lampiran 11 yang merupakan data pengukuran volume edema pada kaki tikus yang diukur tiap jam. Sebelum dilakukan pengukuran terlebih dahulu dilakukan proses penandaan kaki tikus dan pembersihan kaki dengan *alcohol swab*. Pengukuran menggunakan alat pletismometer air raksa sebatas dengan tanda yang telah ditentukan. Diawali dengan mengukur volume kaki awal (V_0) yaitu volume kaki mula-mula saat tidak diberikan perlakuan, selanjutnya kaki tikus diinduksi dengan karagenan (secara intraplantar) dan

diamkan atau tunggu selama 60 menit dan kembali dilakukan pengukuran pada alat pletismometer air raksa hingga didapatkan nilai V_t . Setelah tikus diukur nilai V_t maka masing-masing tikus diberikan perlakuan berupa kontrol negatif (larutan CMC Na), kontrol positif (Natrium Diklofenak) dan suspensi ekstrak etanol daun melinjo dengan dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB serta 400 mg/KgBB dengan pelarut CMC Na secara oral. Diperoleh hasil pengukuran volume kaki tikus yang berlangsung selama 360 menit sebagai berikut:

Tabel 5.13 Tabel Pengukuran Volume Edema

Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Pengukuran Volume Edema (mL)							
		Volume (0)	Volume (t)	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Kontrol Negatif (CMC-Na)	1.	0,14	0,22	0,24	0,25	0,25	0,25	0,23	0,23
	2.	0,13	0,22	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,22
	3.	0,12	0,21	0,22	0,23	0,23	0,23	0,22	0,22
	4.	0,11	0,20	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20	0,20
	5.	0,11	0,20	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20
Rata-Rata		0,122	0,21	0,222	0,226	0,226	0,226	0,218	0,218
Kontrol Positif (Natrium Diklofenak)	1.	0,12	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,12	0,12
	2.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,15	0,14	0,14	0,13
	3.	0,15	0,22	0,20	0,19	0,18	0,16	0,15	0,15
	4.	0,14	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,14
	5.	0,12	0,18	0,17	0,16	0,15	0,13	0,12	0,12
Rata-Rata		0,132	0,192	0,180	0,170	0,158	0,144	0,134	0,132
Perlakuan 1 Dosis EEDM (100mg/kgBB)	1.	0,13	0,19	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15
	2.	0,13	0,18	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14
	3.	0,13	0,19	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15
	4.	0,13	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14
	5.	0,14	0,20	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15
Rata-Rata		0,132	0,192	0,188	0,182	0,172	0,162	0,154	0,146
Perlakuan 2 Dosis EEDM (200mg/kgBB)	1.	0,14	0,21	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15
	2.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,17	0,16	0,15	0,14
	3.	0,14	0,20	0,19	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15
	4.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	0,15	0,14
	5.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	0,15	0,15
Rata-Rata		0,134	0,192	0,182	0,176	0,170	0,164	0,154	0,146
Perlakuan 3 Dosis EEDM (400mg/kgBB)	1.	0,13	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15	0,15	0,14
	2.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13
	3.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13
	4.	0,13	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15	0,14	0,14
	5.	0,12	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12
Rata-Rata		0,128	0,184	0,174	0,164	0,158	0,148	0,140	0,132

Terlihat pada tabel terjadi kenaikan volume kaki tikus setelah diinduksi karagenan. Hal tersebut disebutkan dalam penelitian Ofori *et al* (2020) bahwa karagenan merupakan induktor reaksi inflamasi bersifat akut yang dapat meningkatkan volume edema. Sedangkan pada kelompok tikus yang diberikan kontrol negatif (CMC Na) menunjukkan adanya kenaikan dan pada kelompok kontrol positif maupun ekstrak etanol daun melinjo menunjukkan terjadinya penurunan volume edema dari jam pertama hingga jam keenam. Perubahan volume edema tersebut dapat digambarkan melalui diagram seperti gambar 5.1.



Gambar 5.1 Rata-rata Pengukuran Volume Edema Pada Masing-Masing Kelompok

2) Persentase Inhibisi

Persentase inhibisi pada masing-masing kelompok perlakuan disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 5.14 Persentase Inhibisi Masing-Masing Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Persentase Volume Edema	Persentase Inhibisi	Rata-rata % Inhibisi \pm SE
1	Kontrol Negatif (CMC Na)	1	72,62%		
		2	75,64%		
		3	87,45%		
		4	87,87%	-	-
		5	89,39%		
	Rata-rata		82,6%		
2	Kontrol Positif (Natrium Diklofenak)	1	20,83%	74,78%	
		2	15,38%	81,38%	
		3	14,44%	82,52%	79,04 \pm 1,36
		4	17,86%	78,38%	
		5	18,05%	78,15%	
	Rata-rata		17,31%	79,04%	
3	Perlakuan 1 (EEDM 100 mg/KgBB)	1	27,05%	67,26%	
		2	25,76%	68,81%	
		3	29,72%	64,02%	67,42 \pm 0,70*
		4	27,04%	67,26%	
		5	25%	69,73%	
	Rata-rata		26,91%	67,42%	
4	Perlakuan 2 (EEDM 200 mg/KgBB)	1	25%	69,73%	
		2	24,47%	70,05%	
		3	22,62%	72,62%	71,50 \pm 0,51*
		4	22,03%	73,33%	
		5	23,31%	71,78%	
	Rata-rata		23,49%	71,50%	
5	Perlakuan 3 (EEDM 400 mg/KgBB)	1	19,46%	76,44%	
		2	19,35%	76,57%	
		3	19,35%	76,57%	76,47 \pm 0,97
		4	18,18%	77,99%	
		5	20,83%	74,78%	
	Rata-rata		19,43%	76,47%	

Keterangan *: Berbeda signifikan dengan kontrol positif

Terlihat pada gambar bahwa rata-rata persentase volume edema yang dihasilkan pada kelompok dosis 400 mg/KgBB ekstrak etanol daun melinjo sebesar 76,47% hampir sebanding dengan kelompok kontrol positif yaitu sebesar 79,04%. Hasil tersebut menandakan bahwa persentase inhibisi kelompok dosis 400 mg/KgBB mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan kemampuan penghambatan pada edema lebih besar atau terbesar jika disandingkan dengan ekstrak etanol daun melinjo

dosis 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB yang memiliki rata-rata persentase inhibisi sebesar 67,26% dan 71,50%.

Langkah selanjutnya setelah diketahui adanya perbedaan penurunan volume edema tiap kelompok perlakuan dilanjutkan dengan analisis data secara statistik menggunakan uji ANOVA *one way* yang memiliki taraf kepercayaan 95%. Pada uji ANOVA *one way* langkah pertama yang harus dilakukan adalah pengujian normalitas dan homogenitas data. Data harus terdistribusi normal dan merata dengan nilai varian data $p > 0,05$. Setelah dilakukan pengujian normalitas dan homogenitas pada data, pengukuran volume edema menunjukkan adanya hasil bermakna yang ditunjukkan oleh tiap kelompok yang mendapatkan nilai $p > 0,05$. Dari hasil data tersebut ditarik kesimpulan bahwa data telah terdistribusi normal dan homogen (lampiran 14). Apabila uji normalitas dan homogen telah terpenuhi sebagai syarat awal sehingga dapat dilakukan pengujian selanjutnya dengan uji ANOVA *one way*.

Setelah data penurunan volume edema dianalisis dengan uji ANOVA *one way* didapatkan nilai *sig* sebesar 0,000 atau $p < 0,05$. Hasil tersebut ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan volume edema secara signifikan atau bermakna pada minimal satu pasang kelompok dengan taraf kepercayaan 95%. Pengujian dilanjutkan dengan uji *post hoc* menggunakan *Least*

Significantly Difference (LSD), pengujian ini digunakan untuk mengetahui bahwa pada kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan. Persentase inhibisi yang dihasilkan oleh kelompok kontrol positif berbeda signifikan terhadap kelompok perlakuan 1 (dosis 100 mg/KgBB) dan kelompok perlakuan 2 (dosis 200 mg/KgBB) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan 3 (dosis 400 mg/KgBB).

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Identifikasi Kandungan Zat Pada Ekstrak Etanol Daun Melinjo

Melinjo yang termasuk dalam produk hortikultura yang memiliki nilai guna berupa pemanfaatannya untuk dikonsumsi manusia mulai dari daun, batang, bunga, biji, akar hingga kulitnya tetapi pemanfaatannya sangat kurang hanya sebagai tanaman untuk produk olahan makanan (Barua *et al*, 2015). Daun melinjo memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat tradisional dengan beberapa kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin (Ananda *et al*, 2016).

Sebelum melakukan identifikasi kandungan zat pada daun melinjo atau biasa disebut dengan skrining fitokimia sebagai langkah awal untuk mengetahui identifikasi kandungan metabolit sekunder dalam daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.), terlebih dahulu melakukan proses determinasi tanaman dan proses pengestraksian tanaman. Dilakukan determinasi tanaman tersebut untuk menentukan kebenaran nama atau jenis tanaman secara spesifik dapat dipastikan bahwa benar pada penelitian ini bagian yang digunakan yaitu daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode ekstraksi dingin remaserasi. Remaserasi adalah pengulangan metode maserasi, keuntungan metode maserasi adalah proses pengerjaan dan alat yang digunakan relatif sederhana, mudah didapatkan serta tidak

menyebabkan degradasi metabolit yang tidak tahan pemanasan (Tiwari *et al.*, 2017). Remaserasi bertujuan untuk memaksimalkan proses maserasi tunggal, penarikan senyawa yang terjadi saat proses remaserasi lebih banyak jika dibandingkan dengan proses maserasi tunggal (Septiana, 2018). Penelitian ini menggunakan pelarut etanol yang berfungsi sebagai cairan penyar. Etanol merupakan salah satu pelarut polar yang banyak digunakan karena bersifat polar, universal dan mudah didapat (Trifani, 2012). Bersifat tidak toksik sehingga aman untuk digunakan. Etanol efektif melarutkan senyawa polar seperti flavonoid, saponin, tannin dan alkaloid.

Proses remaserasi dilakukan dengan cara melakukan persiapan pembuatan serbuk simplisia daun melinjo yang dimulai dengan melakukan pemanenan daun melinjo segar dari pohon secara langsung, daun melinjo yang dipilih secara acak disortasi basah dengan memilah daun segar yang tidak rusak atau bolong sedangkan daun yang rusak disisihkan dalam artian tidak digunakan dalam penelitian. Proses ini merupakan tahap awal yang difungsikan untuk melepaskan zat asing seperti tanah, akar serta kotoran kerikil, batang, rumput, daun. Sortasi basah bertujuan membersihkan simplisia dari benda asing yang mengandung mikroba yang bermacam-macam. Tahap kedua yaitu pencucian daun, daun dicuci dibawah air bersih yang mengalir untuk menghilangkan kotoran yang masih membekas pada daun sehingga dapat meminimalisir jumlah mikroba pada daun. Lakukan perajangan atau pemotongan daun menggunakan pisau dengan tujuan untuk mempermudah dan mempercepat proses pengeringan, ukuran sampel yang

diperkecil dapat memperluas permukaan sampel untuk kontak langsung dengan pelarut saat dilakukan ekstraksi. Semakin tipis perajangan maka semakin cepat pula penguapan air, waktu yang dibutuhkan untuk pengeringan juga menjadi lebih cepat, memudahkan penggilingan dan pengemasan. Daun yang telah dirajang dikeringkan dengan dua kali pengeringan, tujuan pengeringan ini untuk menurunkan kadar air agar simplisia tidak menjadi media pertumbuhan kapang dan bakteri, dapat disimpan lama, memudahkan proses pengolahan selanjutnya dan dapat menghilangkan aktivitas enzim merugikan dari kandungan zat aktif pada tanaman. Pengeringan pertama dilakukan dibawah sinar matahari langsung, pengeringan ini dilakukan hingga simplisia tidak basah saat disentuh. Pengeringan dilanjutkan dengan bantuan oven pada suhu tidak lebih dari 60°C (merupakan suhu terbaik pengeringan) untuk memastikan bahwa simplisia benar-benar kering. Daun-daun hasil pengeringan disortasi kembali untuk memilah daun yang rusak seperti gosong saat pengeringan, tujuannya untuk memisahkan bagian tanaman yang tidak diharapkan dan juga benda asing atau pengotor lain yang masih tertinggal dalam simplisia kering. Simplisia siap dilakukan penggilingan menggunakan blender dan diayak dengan pengayak nomor 20 mesh dan 80 mesh hingga didapatkan serbuk simplisia yang halus.

Serbuk simplisia daun melinjo ditimbang sebanyak 300 gram lalu dimasukkan kedalam maserator, tambahkan etanol yang telah diukur dengan gelas ukur sebanyak 1,5 liter. Lakukan perendaman campuran selama 1x24

jam dengan sesekali pengadukan. Proses difusi dan distribusi pelarut secara merata pada permukaan partikel simplisia dapat dipastikan dengan bantuan proses pengadukan (Septiana, 2018). Selanjutnya dilakukan penyaringan maserat dan pengulangan maserasi (remaserasi) dengan pelarut etanol sebanyak 1,5 liter yang didiamkan selama 24 jam. Proses remaserasi ini dilakukan sebanyak dua kali sehingga total lama ekstraksi adalah 3x24 jam. Penyaringan maserat dilakukan kembali dan didipekatkan dengan *rotary evaporator* pada temperatur 50°C hingga didapatkan ekstrak yang pekat. Ekstrak etanol daun melinjo yang telah dipekatkan dihitung persentase rendemen, persentase rendemen diperoleh dari perhitungan berat ekstrak yang diperoleh dibagi dengan berat simplisia yang digunakan. Dari 65,573 gram ekstrak kental diperoleh persentase rendemen sebesar 21,86%, hasil tersebut telah sesuai dengan teori bahwa nilai rendemen baik diatas 10% (Ukieyanna, 2012).

Identifikasi senyawa kimia atau skrining fitokimia pada ekstrak bertujuan sebagai tahap awal untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder dalam daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Arsanti (2017) dan Ananda *et al* (2016) menerangkan bahwa didalam daun melinjo terkandung zat flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin. Hal tersebut serupa dengan hasil identifikasi senyawa kimia yang tercantum pada (Lampiran 10) bahwa ekstrak etanol daun melinjo positif mengandung senyawa flavonoid ditunjukkan adanya endapan jingga, alkaloid ditunjukkan adanya endapan coklat, saponin adanya buih setinggi

1,1 cm dan tannin yang menunjukkan warna hitam. Kandungan tersebut merupakan senyawa dengan mekanisme kerja sebagai antiinflamasi.

6.2 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Kontrol Positif

6.2.1 Persentase Volume Edema

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi yang dimiliki ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada edema kaki tikus yang diinduksi karagenan. Alat yang digunakan untuk mengukur volume edema adalah pletismometer air raksa. Hewan uji yang digunakan pada penelitian antiinflamasi ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan umur 2-3 bulan dengan bobot 200-300 gram. Berdasarkan peninjauan penggunaan tikus berjenis kelamin jantan karena tidak mempunyai hormon esterogen, apabila ada hanya berjumlah sedikit dan pada tikus jantan cenderung memiliki keadaan hormonal yang stabil dibandingkan dengan tikus betina karena adanya perubahan hormonal dalam keadaan tertentu dalam tikus betina. Selain itu, psikologis tikus betina dapat terganggu akibat kondisi hamil dan menyusui. Dibandingkan dengan tikus jantan, kondisi stress tikus betina memiliki tingkatan yang lebih tinggi sehingga dapat mengganggu proses penelitian (Suhendi *et al*, 2011).

Hewan uji diadaptasikan selama 7 hari dengan tujuan agar tikus tidak asing dengan lingkungan sekitar yang baru dan memastikan kesehatan tikus terkontrol dengan baik. Selama adaptasi, penempatan hewan uji dipastikan dalam keadaan kandang dengan lingkungan yang bersih dengan beberapa hal yang perlu diperhatikan seperti luas ruangan yang memadai. Kandang tikus terbuat dari bak plastik yang dapat dibongkar pasang dengan penutup dari kawat merupakan salah satu fasilitas yang sesuai. Hal tersebut bertujuan agar proses pengambilan dan pengamatan tikus dari luar kandang menjadi tidak sukar. Pemberian alas tidur pada tikus berupa sekam yang harus diganti tiap dua hari sekali menjaga kondisi kandang tetap bersih dan tidak berbau. Tikus diberikan makan dan minum dua kali sehari, menjaga intensitas cahaya yang masuk, kelembapan, suara, suhu dan secara rutin melakukan pembersihan tempat makan dan minum. Cara memasukkan tikus ke kandang juga menjadi perhatian khusus yaitu jari telunjuk dan jari tengah tangan kanan memegang leher tikus agar tidak berusaha menggigit, jari manis, kelingking dan ibu jari memegang badan tikus. Proses memasukkan atau mengambil tikus harus dilakukan dengan hati-hati menjaga agar tikus tidak takut atau stres.

Sebelum diberikan perlakuan, tikus dipuasakan selama 8 jam (puasa dilakukan hanya 8 jam sebelum diberikan perlakuan) agar senyawa berkhasiat dalam ekstrak etanol daun melinjo tidak

terpengaruh dengan adanya pemberian makanan sehingga aktivitas antiinflamasi juga menjadi terganggu. Kaki tikus diukur terlebih dahulu untuk mengetahui volume kaki awal tikus (V_0). Masing-masing tikus diinjeksi dengan karagenan 1% secara intraplantar atau i.p dan didiamkan selama 60 menit. Sebelum tikus diinduksikan dengan karagenan, diberikan waktu jeda pada semua perlakuan selama 60 menit tujuannya agar selama jeda berlangsung telah timbul secara maksimal efek penurunan edema. Setelah 60 menit kaki tikus diukur untuk mendapatkan nilai V_t yang merupakan volume kaki setelah diinduksi karagenan. Pengukuran dilakukan 60 menit selama 360 menit.

Pada kelompok pembanding atau kontrol positif natrium diklofenak diperoleh data hasil penurunan volume edema yang dimulai pada 60 menit pertama setelah pemberian suspensi oral natrium diklofenak. Adanya penurunan volume edema berjalan mulai pada 60 menit pertama hingga menit ke-360. Menurut Whalen *et al* (2015), natrium diklofenak merupakan obat pada golongan NSAID kuat dan berpotensi tinggi sebagai obat antiinflamasi yang telah teruji secara klinis dapat memberikan efek antiinflamasi non selektif dengan melakukan penghambatan pada COX-1 dan COX-2. Pada penelitian ini, natrium diklofenak berperan sebagai kelompok pembanding atau kontrol positif yang telah terbukti sebagai obat antiinflamasi serta telah melewati uji

klinis dengan menunjukkan hasil penurunan volume edema pada jam pertama sesaat setelah pemberian suspensi oral natrium diklofenak. Persentase volume edema pada kelompok natrium diklofenak sebesar 19,43%.

Sedangkan pada kelompok kontrol negatif, menurut penelitian Sukmawati (2015), kontrol negatif yang diberikan CMC Na tidak menunjukkan adanya penurunan edema karena tidak memilikinya kemampuan penghambatan edema yang diakibatkan oleh induksi karagenan, hal tersebut disebabkan karena CMC Na bersifat netral atau dalam kata lain CMC Na sebagai pelarut atau suspending agent tidak memberikan pengaruh. Terjadinya penurunan tersebut diakibatkan karena kerja karagenan sebagai induktor inflamasi mulai menurun secara alamiah diproses oleh tubuh tikus untuk menghilangkan mediator-mediator inflamasi. Pada penelitian ini (2023) telah sesuai dengan teori pada penelitian tersebut yaitu pemberian larutan CMC Na pada kelompok kontrol negatif tidak tergambar adanya edema yang menurun pernyataan tersebut dapat terlihat dari persentase peradangan yang terjadi pada kaki tikus. Pada kelompok kontrol negatif CMC Na terjadi kenaikan volume edema yang berlangsung hingga jam keempat dan mulai terjadi penurunan pada jam kelima dan keenam tetapi tidak mencapai penurunan maksimal. Rata-rata persentase volume edema pada kelompok kontrol negatif memiliki persentase paling

tinggi diantara kelompok perlakuan lainnya yaitu sebesar 82,6%. Langkah berikutnya adalah melakukan perhitungan persentase inhibisi pembentukan edema.

6.2.2 Persentase Inhibisi

Persentase inhibisi digunakan untuk mengetahui kemampuan natrium diklofenak sebagai kontrol positif dalam menghambat edema yang terbentuk pada kaki tikus yang telah diinduksi karagenan selama 60 menit. Apabila persentase volume edema semakin kecil maka persentase inhibisi suatu obat semakin besar. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Andayani *et al* (2017) dan Azizah *et al* (2012) memperlihatkan bahwa kelompok natrium diklofenak menghasilkan persentase sebesar 72,95% dan 49,09%. Sedangkan pada penelitian ini, hasil persentase inhibisi pada kelompok kontrol positif natrium diklofenak sebesar 79,04%. Dapat terlihat bahwa persentase inhibisi penelitian ini hampir sama dengan hasil kedua penelitian terdahulu. Hasil tersebut menunjukkan seberapa besar potensi aktivitas penghambatan edema yang terbentuk pada kaki tikus, hal ini terjadi karena natrium diklofenak termasuk dalam golongan NSAID *non selective* dengan daya antiinflamasi kuat dan berpotensi tinggi yang memiliki mekanisme kerja dengan melakukan penghambatan *non selective* pada *cyclooxygenase-1* dan *cyclooxygenase-2* terhadap proses inflamasi yang telah terbukti sebagai obat antiinflamasi *non*

steroid secara klinik (Rahmi, 2019). Adanya perbedaan yang hasil dapat diakibatkan adanya kendala atau hambatan saat *handling* hewan uji.

6.3 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 100 mg/KgBB

6.3.1 Persentase Volume Edema

Proses melakukan dan perhitungan persentase volume edema antara 1 kelompok dengan kelompok lain sama, yang membedakan hasil yang diperoleh adalah efek yang ditimbulkan oleh setiap bahan uji yang diberikan pada tikus. Pada kelompok perlakuan 1 yaitu pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB tampak adanya volume edema yang berangsur menurun pada jam pertama hingga jam keenam. Diperoleh hasil rata-rata pengukuran volume edema sebesar 26,91%. Menurut Widarto (2021), penurunan volume edema tersebut diakibatkan adanya suatu zat yang terkandung dalam ekstrak daun melinjo. Sedangkan hal yang membedakan adalah seberapa besar kemampuan sebagai antiinflamasi antara tiap dosisnya.

6.3.2 Persentase Inhibisi

Persentase volume edema yang tampak pada data perolehan dapat dilanjutkan dengan perhitungan persentase inhibisi edema atau persentase kemampuan penghambatan edema yang terbentuk.

Hasil perhitungan persentase inhibisi digunakan untuk menentukan persentase penghambatan inflamasi dengan kata lain seberapa besar kemampuan penghambatan yang dilakukan oleh senyawa dalam daun melinjo untuk menurunkan edema pada kaki tikus dapat diketahui. Aktivitas antiinflamasi yang ditunjukkan salah satunya melalui parameter persentase inhibisi yang mana pada penelitian ini bahwa ketika ekstrak menghasilkan persentase inhibisi lebih dari sama dengan 50% maka memiliki aktivitas antiinflamasi. Pada penelitian Arsanti (2017) dan Ananda *et al* (2016) tercantum bahwa ekstrak etanol daun melinjo mengandung zat flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin yang mempengaruhi atau menyebabkan ekstrak etanol daun melinjo dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi. Didapatkan hasil pada penelitian ini yaitu persentase inhibisi pada kelompok dosis 100 mg/KgBB sebesar 67,42%, hasil tersebut menandakan bahwa pada dosis 100 mg/KgBB telah dapat memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan volume edema dan melakukan penghambatan pada edema yang terbentuk.

6.4 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 200 mg/KgBB

6.4.1 Persentase Volume Edema

Menurut Widarto (2021), penurunan volume edema tersebut diakibatkan adanya suatu zat yang terkandung dalam ekstrak daun melinjo. Diketahui melalui penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Arsanti (2017) dan Ananda *et al* (2016) juga menyatakan ekstrak etanol daun melinjo mengandung zat flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin, hal tersebut telah sepadan dengan penelitian ini yang didapatkan hasil melalui skrining fitokimia yaitu ekstrak daun melinjo mengandung flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin. Setiap kelompok perlakuan menghasilkan persentase volume edema yang berbeda, hal tersebut dipengaruhi oleh seberapa besar kemampuan sebagai antiinflamasi antara tiap dosisnya. Pada kelompok perlakuan 2 yakni ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB yang dimulai pada jam pertama hingga jam keenam terlihat bahwa volume edema menurun dengan rata-rata sebesar 23,49%.

6.4.2 Persentase Inhibisi

Persentase inhibisi didapatkan dengan membandingkan rata-rata persentase volume edema kelompok kontrol negatif dengan rata-rata persentase volume edema pada masing-masing kelompok perlakuan dibagi dengan rata-rata persentase volume

edema kelompok kontrol negatif. Menurut Arsanti (2017) dan Ananda *et al* (2016) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun melinjo mengandung zat flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin yang mempengaruhi atau menyebabkan ekstrak etanol daun melinjo dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi. Didapatkan hasil pada penelitian ini yaitu persentase inhibisi pada kelompok dosis 200 mg/KgBB sebesar 71,50%, hasil tersebut menandakan bahwa pada dosis 200 mg/KgBB telah dapat memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan volume edema yang terbentuk.

6.5 Uji Aktivitas Antiinflamasi Kelompok Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Melinjo Dosis 400 mg/KgBB

6.5.1 Persentase Volume Edema

Pada pemberian perlakuan 3 yaitu ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB tergambar volume edema yang menurun dengan rata-rata sebesar 19,43%. Menurut Widarto (2021) serta Arsanti (2017) dan Ananda *et al* (2016) menyatakan ekstrak etanol daun melinjo mengandung zat flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin, pernyataan tersebut telah sesuai pada penelitian ini yang didapatkan hasil melalui skrining fitokimia yaitu ekstrak daun melinjo mengandung flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin. Setiap kelompok perlakuan menghasilkan persentase volume edema yang berbeda, hal tersebut dipengaruhi oleh seberapa besar

kemampuan sebagai antiinflamasi antara tiap dosisnya. Dari persentase pengukuran volume edema dapat terlihat bahwa kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB dapat menurunkan volume edema paling besar jika dibandingkan dengan perlakuan lainnya yaitu kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB. Proses pengkondisian hewan uji yang sukar saat pembacaan skala kaki dapat menjadi pengaruh selama proses pengukuran volume edema pada kaki tikus menggunakan pletismometer air raksa.

6.5.2 Persentase Inhibisi

Hasil perhitungan persentase inhibisi digunakan untuk menentukan persentase penghambatan inflamasi dengan kata lain seberapa besar kemampuan penghambatan yang dilakukan oleh senyawa dalam daun melinjo untuk menurunkan edema pada kaki tikus dapat diketahui. Menurut Andayani (2018) dosis yang semakin tinggi maka aktivitas antiinflamasi yang dihasilkan akan semakin tinggi pula, hal tersebut diakibatkan kandungan kadar zat aktif yang semakin tinggi sehingga aktivitas antiinflamasi yang dihasilkan semakin banyak. Artinya penurunan volume edema yang terjadi akibat zat aktif pada dosis tersebut setara dengan suspensi natrium diklofenak. Pada penelitian Arsanti (2017) dan Ananda *et al* (2016) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun

melinjo mengandung zat flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin yang mempengaruhi atau menyebabkan ekstrak etanol daun melinjo dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi. Didapatkan hasil pada penelitian ini yaitu persentase inhibisi pada kelompok dosis 400 mg/KgBB sebesar 76,47%, hasil tersebut menandakan bahwa pada dosis 400 mg/KgBB telah dapat memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menurunkan volume edema yang terbentuk. Berdasarkan hasil tersebut dapat menjawab dugaan apakah ekstrak etanol daun melinjo memiliki aktivitas antiinflamasi, sehingga dinyatakan bahwa H_a diterima dan H_0 ditolak

6.6 Analisa Dosis Ekstrak Etanol Daun Melinjo yang Paling Efektif

6.6.1 Persentase Volume Edema

Dapat dilihat hasil persentase volume edema pada semua kelompok, pada kelompok pembanding atau kontrol positif yaitu diperoleh hasil adanya volume edema yang berangsur menurun mulai jam pertama hingga jam keenam setelah diberikan suspensi oral natrium diklofenak. Adanya aktivitas yang dimiliki diartikan karena penurunan edema yang terbentuk ditunjukkan oleh perolehan persentase volume edema pada kelompok natrium diklofenak sebesar 19,43%. Pada kelompok perlakuan 1 yaitu pemberian ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB tampak adanya penurunan volume edema yang dimulai pada jam

pertama hingga jam keenam. Hasil rata-rata pengukuran volume edema sebesar 26,91%. Penurunan volume edema pada kelompok perlakuan 2 yakni ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB dengan rata-rata sebesar 23,49%. Sedangkan pada pemberian perlakuan 3 yaitu ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB menunjukkan adanya penurunan volume edema dengan rata-rata sebesar 19,43%. Melalui hasil persentase pengukuran volume edema terlihat bahwa kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB memperlihatkan adanya volume edema menurun terbesar jika disandingkan dengan perlakuan lainnya yaitu kelompok ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB.

Menurut Widarto (2021), penurunan volume edema tersebut diakibatkan adanya suatu zat yang terkandung dalam ekstrak daun melinjo. Hasil tersebut menggambarkan penurunan yang dihasilkan oleh ekstrak etanol daun melinjo yang dijelaskan melalui penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Arsanti (2017) dan Ananda *et al* (2016) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun melinjo mengandung zat flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin, hal tersebut telah sesuai pada penelitian ini yang didapatkan hasil melalui skrining fitokimia yaitu ekstrak daun melinjo mengandung flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin. Setiap kelompok perlakuan menghasilkan persentase volume edema yang

berbeda, hal tersebut dipengaruhi oleh seberapa besar kemampuan sebagai antiinflamasi antara tiap dosisnya. Proses pengkondisian hewan uji yang sukar saat pembacaan skala kaki dapat menjadi pengaruh selama proses pengukuran volume edema pada kaki tikus menggunakan pletismometer air raksa.

6.6.2 Persentase Inhibisi

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, terlihat bahwa tiap kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang berbeda. Perolehan data persentase volume edema pada kaki tikus dilanjutkan dengan perhitungan persentase inhibisi edema atau persentase kemampuan penghambatan edema yang terbentuk. Hasil perhitungan persentase inhibisi digunakan untuk menentukan persentase penghambatan inflamasi dengan kata lain seberapa besar kemampuan penghambatan yang dilakukan oleh senyawa dalam daun melinjo untuk menurunkan edema pada kaki tikus dapat diketahui. Persentase inhibisi didapatkan dengan membandingkan rata-rata persentase volume edema kelompok kontrol negatif dengan rata-rata persentase volume edema pada masing-masing kelompok perlakuan dibagi dengan rata-rata persentase volume edema kelompok kontrol negatif. Hasil perhitungan data persentase inhibisi menunjukkan bahwa semakin besar persentase inhibisi edema maka semakin kecil persentase volume edemanya. Persentase inhibisi kelompok kontrol positif

atau kelompok pembanding dengan nilai sebesar 79,04%. Hasil tersebut menunjukkan seberapa besar potensi aktivitas penghambatan edema yang terbentuk pada kaki tikus, hal ini terjadi karena natrium diklofenak termasuk dalam golongan NSAID *non selective* dengan daya antiinflamasi kuat dan berpotensi tinggi yang memiliki mekanisme kerja dengan melakukan penghambatan *non selective* pada *cyclooxygenase-1* dan *cyclooxygenase-2* terhadap proses inflamasi yang telah terbukti sebagai obat antiinflamasi *non steroid* secara klinik (Rahmi, 2019).

Menurut Andayani (2018) dosis yang semakin tinggi maka aktivitas antiinflamasi yang dihasilkan akan semakin tinggi pula, hal tersebut diakibatkan kandungan kadar zat aktif yang semakin tinggi sehingga aktivitas antiinflamasi yang dihasilkan semakin banyak. Artinya penurunan volume edema yang terjadi akibat zat aktif pada dosis tersebut setara dengan suspensi natrium diklofenak. Aktivitas antiinflamasi ditunjukkan salah satunya melalui parameter persentase inhibisi yang mana dapat dinyatakan bahwa ketika ekstrak menghasilkan persentase inhibisi lebih dari sama dengan 50% maka dapat dikatakan memiliki aktivitas antiinflamasi.

Pada penelitian ini (2023) kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB yakni sebesar 67,42%. Persentase inhibisi yang diperoleh dari pemberian ekstrak etanol

daun melinjo dosis 200 mg/KgBB sebesar 71,50% terhadap edema kaki tikus yang diinduksi oleh karagenan. Begitu pula dengan dosis 400 mg/KgBB mampu melakukan penghambatan sebesar 76,47%. Berdasarkan hasil persentase inhibisi edema ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB sebesar 76,47%, hasil tersebut menunjukkan pada dosis tersebut mengandung lebih banyak senyawa aktif dan menggambarkan efek antiinflamasi paling efektif karena jumlah yang terabsorpsi juga lebih banyak. Apabila diurutkan nilai persentase penghambatan dari yang terendah ke tertinggi dari ketiga dosis ekstrak etanol daun melinjo adalah kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB, dosis 200 mg/KgBB, dosis 400 mg/KgBB. Adanya perbedaan yang hasil dapat diakibatkan adanya kendala atau hambatan saat *handling* hewan uji.

Data hasil penelitian yang telah diperoleh berupa persentase penghambatan edema diteruskan dengan proses penganalisisan statistik dengan ANOVA pada SPSS versi 26 bertujuan agar masing-masing kelompok uji dapat diketahui adanya perbedaan signifikan aktivitas antiinflamasinya. Pengujian normalitas dan homogenitas melalui uji ANOVA *one way* menjadi langkah awal dalam rangkaian pengujian statistik. Syarat yang harus dipenuhi pada uji tersebut adalah menghasilkan nilai $p > 0,05$

yang diartikan sebagai data harus terdistribusi secara normal dan merata sehingga dapat dengan ANOVA *one way*.

Perolehan hasil uji normalitas data dengan *Shapiro wilk* menunjukkan data uji tersebar normal yang ditandai dengan nilai p lebih dari 0,05 (lampiran 14). Uji lanjutan yang dilakukan yaitu uji homogenitas dengan *Lavene statistic* untuk memastikan data tersebar merata menunjukkan hasil sebesar 0,217 ($p > 0,05$) maka kelompok data memiliki varian yang sama atau homogen. Dari hasil kedua uji awal dilanjutkan analisis dengan uji *one way* ANOVA, didapatkan nilai probabilitas yaitu 0,000 atau $p < 0,05$. Hasil tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat hasil signifikan atau bermakna pada taraf kepercayaan 95% pada minimal satu pasang kelompok. Pengujian dilanjutkan dengan uji *post hoc* menggunakan *Least Significantly Difference (LSD)*, pengujian ini digunakan untuk mengetahui pada kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan dalam artian uji ini untuk mencari apakah ada perbedaan pengaruh antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo.

Berdasarkan tingkatan dosis pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo memperlihatkan nilai rata-rata persense inhibisi yang berbeda-beda. Kelompok kontrol positif memiliki nilai persense inhibisi paling tinggi yaitu sebesar $79,04 \pm 1,36$. Pada kelompok perlakuan dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB dan

400 mg/KgBB yang paling besar rata-rata persense inhibisinya adalah kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB yaitu sebesar $76,47\% \pm 0,97$. Kelompok ekstrak etanol daun melinjo dosis 200 mg/KgBB memiliki rata-rata inhibisi sebesar $71,50 \pm 0,51$ serta kelompok ekstrak etanol daun melinjo dosis 100 mg/KgBB memiliki rata-rata inhibisi paling rendah sebesar $67,42 \pm 0,70$. Persentase inhibisi yang dihasilkan oleh kelompok kontrol positif berbeda signifikan terhadap kelompok perlakuan 1 (dosis 100 mg/KgBB) dan kelompok perlakuan 2 (dosis 200 mg/KgBB) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan 3 (dosis 400 mg/KgBB).

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dapat melakukan penghambatan edema yang ditunjukkan dengan nilai tidak berbeda signifikan antara kelompok kontrol positif natrium diklofenak dan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.), hal tersebut disebabkan karena ekstrak etanol daun melinjo memiliki kandungan zat berupa flavonoid, alkaloid, saponin dan juga tannin. Pernyataan tersebut sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Arsinta (2017) dan Ananda *et al* (2016) yang menyatakan bahwa ekstrak etanol daun melinjo mengandung zat berupa flavonoid dengan mekanisme kerja menghambat aktivitas siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga menghambat biosintesis prostaglandin

dan leukotrien (Widarto *et al*, 2021). Menghambat sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotelial serta fase eksudasi dan proliferasi dari proses radang (Pramitaningastuti, 2017). Alkaloid memiliki mekanisme dapat mengaktifkan reseptor glukokortikoid dengan cara menaikkan atau menurunkan proses transkripsi gen-gen yang ikut terlibat dalam proses terjadinya inflamasi (Amir *et al*, 2019). Saponin dengan mekanisme penghambatan pembentukan eksudat dan permeabilitas vaskular (Audina *et al*, 2018). Tannin yang dapat berperan sebagai antiinflamasi dengan mekanisme kerja menangkal radikal bebas dan menghambat sitokin proinflamasi sehingga fosfolipid tidak diubah oleh enzim fosfolipase menjadi asam arakhidonat (Fitriyanti *et al*, 2020). Penelitian yang telah dilakukan oleh Hardani (2015) mengatakan bahwa tannin yang berpotensi sebagai antiinflamasi dengan menghambat produksi oksidan oleh neutrofil, monosit, dan makrofag. Sedangkan ketika dibandingkan dengan kontrol positif natrium diklofenak yang merupakan golongan NSAID kuat dan berpotensi tinggi menunjukkan aktivitas yang tidak berbeda signifikan atau dapat diartikan memiliki aktivitas yang sama yaitu persentase inhibisi edema ekstrak etanol daun melinjo dosis 400 mg/KgBB sebesar 76,47% dibuktikan pada dosis tersebut mengandung lebih banyak senyawa aktif dan menggambarkan efek antiinflamasi paling efektif karena jumlah yang terabsorpsi juga

lebih banyak sehingga dapat memberikan efek antiinflamasi yang tidak berbeda signifikan dengan natrium diklofenak.

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa hipotesis alternatif (H_a) diterima yaitu ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan. Dosis efektif ekstrak etanol daun melinjo sebagai agen antiinflamasi pada tikus putih galur wistar dengan induksi karagenan yaitu 400 mg/KgBB.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian diatas maka peneliti menyarankan beberapa hal sebagai berikut :

1. Perlunya dilakukan penelitian lebih mendalam terkait kandungan senyawa dan mekanisme kerja daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antiinflamasi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait potensi aktivitas antiinflamasi terbaik dari ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan dosis yang berbeda.
3. Perlunya dilakukan uji aktivitas antiinflamasi pada tahap lanjutan hingga uji klinis yang nantinya diharapkan dapat diformulasikan menjadi sediaan oral maupun topikal ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A., Lichtman A. H., & Pillai S. 2007. Cellular and Molecular Immunology, 6th Ed. WB Saunders Company. Philadelphia. 3-15, 65-80, 275-289, 314-316, 391-410.
- Adawiyah, R. 2012. Faktor-faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Pneumonia Pada Balita di Puskesmas Susunan Kota Bandar Lampung Tahun 2012. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 24(1): 051068(2016).
- Adikusuma, W., & Rizki Ananda, D. 2016. Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) Pada Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Jantan An Analgetic Activity of Leaf Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) Extract on White Male Mice (*Mus musculus L.*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 1(1), 71–78.
- Aimi, N., Zamri, A., Harith, S., & Ong, Y. Q. 2019. Review Article Scoping Review. 5(1), 19–31.
- Andayani, Dahlia. 2018. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Krokot (*Portulaca oleracea L.*) pada Udema Tikus yang di Induksi Karagenin. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 01, 43-49.
- Amir, N., Ananda, D., Elvianti, N., & Ardi. 2019. Potensi cakang sotong (*Sepia sp.*) sebagai antiinflamasi pada penderita penyakit asma. *Jurnal IPTEKS PSP*, 6(12), 207–213.
- Andriani, Murtisiwi. (2018). Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea L.*) Dengan Spektrofotometri UV Vis. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 2, 32–37. URL: <https://cjp.jurnal.stikeskendekiautamakudus.ac.id/index.php/cjp/article/viewFile/15/15>
- Anisong, N., Siripongvutikorn, S., Wichienchot, S., & Puttarak, P. 2022. A comprehensive review on nutritional contents and functional properties of *Gnetum gnemon* Linn. *Food Science and Technology (Brazil)*, 42. <https://doi.org/10.1590/fst.100121>.
- Anggraeni, D.M & Saryono. 2013. Metodologi Penelitian Kualitatif dan Kuantitatif dalam Bidang Kesehatan. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Aseptianova, T.F. Wijayanti, dan N. Nurina. 2017. Efektivitas Pemanfaatan Tanaman sebagai Insektisida Elektrik untuk Mengendalikan Nyamuk

- Penular Penyakit DBD. Bioeksperimen. Universitas Muhammadiyah Palembang. 3(2) : 10-19.
- Audina, M., Yuliet, & Khaerati, K. 2018. Efektivitas AntiinflamasiI Ekstrak Etanol Daun Sumambu (*Hyptis capitata* Jacq .) pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus* L .). Bocelebes. Biocebeles, 12(2), 17–23.
- Azizzah, Tanti Sujono, Raudatul Ptimah, Ratna Yuliani. 2012. Efek Antiinflamasi Rimpang temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg) Roscoe) Pada Tikus Yang Diinduksi Karagenin. Surakarta. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Baker, R.K. 2013. The effect of Aqueous Extract Of *Anastatica Hierochuntica* On Some Hormones In Mouse Females. Vol. 26 (2). Dept. of Chemistry/Cologe of Education for Pure Science (Ibn AlHaitham)/University of Baghdad.
- Baratawidjaja, K. G. 2014. *Imunologi Dasar*. Jakarta: FKUI.
- Barua, C. C., Haloi, P., & Barua, I. C. 2015. *Gnetum gnemon* linn. : A comprehensive review on its biological, pharmacological and pharmacognostical potentials. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7(3), 531–539.
- Bhat, R., Yahya, N.B. 2014. Evaluating Belinjau (*Gnetum gnemon* L.) Seed Flour QualityAsa Base for Development Of Novel Food Products and Food Formulations. *Food Chemistry*. 156: 42-49.
- Bogoriani, N.W. 2008. Isolasi Dan Identifikasi Glikosida Steroid Dari Daun Andong (*Cordyline Terminalis* Kunth), *Jurnal Kimia*, 2(1), 40–44.
- Coniwanti, P., Dani, M., & Daulay, Z. S. 2018. Pembuatan Natrium Karboksimetil Selulosa (Na-CMC) Dari Selulosa Limbah Kulit Kacang Tanah (*Arachis hypogea* L.). *Jurnal Teknik Kimia*, 21(4).
- Cornelia., Sumedi., Nurlita., Afif., Ramayulis., Hartati., Kresnawan. 2010. *Penuntun Konseling Gizi : Persagi*.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan. Jakarta.
- Dit Jen POM. 2014. *Farmakope Indonesia, Edisi Kelima*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hal.7, 503.

- Dumanau, J. M., Caroline A.W., Poli, A. F. 2015. Penetapan Kadar saponin Pada Ekstrak Daun Lidah Mertua (*Sansevieria trifasciata* Prain varietas *S. Laurentii*) secara gravimetri. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan*. Vol.No 2(2): 65-69. Jurusan Farmasi Politeknik Kesehatan Kemenkes. Manado.
- Elevitch, C. R. dan Manner, H. I. 2006. *Traditional Tree Initiative: Species Profiles for Pacific Islands Agroforestry*.
- Fadhilaturrehmi, S. 2015. *Karakterisasi Simplisia Dan Skrining Fitokimia Serta Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Terong Lalap Ungu (*Solanum melongena* L.)*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.
- Faizi, M. F., D. 2017. (1), 43. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Fajeriayati, Noor. 2017. *Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Rimpang Kencur(*Kaempferia Galanga* L.) Pada Bakteri *Bacillus Subtilis* Dan *Escherichia Colli**. Skripsi. Banjarmasin: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin.
- Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S., & Nuri. 2012. Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) PADA TIKUS PUTIH. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 34–42.
- Fitriyanti, F., Hikmah, N., & Astuti, K. I. 2020. Efek Antiinflamasi Infusa Bunga Asoka (*Ixora coccinea* l) pada Tikus Jantan yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(4), 355–359.
- Foye, W. O. 1995. *Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal*, Jilid II. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Guilemany, J.M., Ferrer, J.R., Mullol, J. 2008. Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. In: *Current Allergy and Asthma Reports*, Current Medicine Group LLC. Spain, 8:219–226.
- Gunawan, H. D. 2018. Decreasing Saponin Compounds on Aloe Vera Gel with Boiling and Steaming. *Jurnal Teknologi Pangan*, 9(1), 411–436.
- Gupta, Vikash, Rahul Jain, M. L. Meena, and G. S. Dangayach. 2018. “Six-Sigma Application in Tire-Manufacturing Company: A Case Study.” *Journal of Industrial Engineering International* 14(3): 511–20.
- Hardani, R. 2015. *Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karagenan Anti-inflammatory Activity Test of Ethanolic*

Extract of Banana Leaf (*Musa paradisiaca* L.) on Carragenan. *Galenika Journal of Pharmacy* 126 *Journal of Pharmacy*, 1(2), 126–132.

Harlim, Ago. 2018. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Immunologi Inflamasi*. Fakultas Kedokteran UKI. Jakarta. ISBN 978 623 6789 04 9.

Herawati, W.D. 2012. *Budidaya Padi*. Yogyakarta: Javalitera.

Hidjrawan, Y. 2018. Identifikasi Senyawa Tanin Pada Daun Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). *Jurnal Optimalisasi Volume*, 4(2), 78–82.

Huliselan, Yosina M., Max R. J. Runtuwene, And Defny S. Wewengkang. 2015. “Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol , Etil Asetat , & N -Heksan Dari Daun Sesewanua (*Clerodendron Squamatum* Vahl).” *Jurnal Ilmiah Farmasi Unsrat* 4(3):155–63.

Ibrahim, W., Mutia, R., Nurhayati, N., Nelwida, N., & Berliana, B. 2016. Penggunaan Kulit Nanas Fermentasi dalam Ransum yang Mengandung Gulma Berkhasiat Obat Terhadap Konsumsi Nutrient Ayam Broiler. *Jurnal Agripet*, 16(2), 76. <https://doi.org/10.17969/agripet.v16i2.4142>

Ii, B. A. B., & Inflamasi, A. 1991. Patogenesis dan gejala suatu peradangan (Mutschler, 1991) 7. 7–26.

Istiqomah. 2013. *Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (Piperis retrofracti fructus), [Skripsi] Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.*

Khorani, N. 2013. Karakteristik simplisia dan standarisasi ekstrak etanol herbal kemangi (*Ocimum americanum* L.). In *Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi (Issue September)*.

Kusumastuti, E., Handajani, J., Susilowati, H. 2014. Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (studi *in vivo* pada tikus wistar). *Jurnal Universitas Gadjah Mada*. 21(1), 18.

Meilisa. 2009. *Uji Aktivitas Antibakteri dan Formulasi Dalam Sediaan Kapsuk dari Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak*. Medan. Fak.Farmasi Universitas Sumatera Utara.

Melinda. 2014. *Aktivitas Antibakteri Daun Pacar (Lowsonia inermis L)*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.

Minarno, E. B. 2016. *Analisis Kandungan saponin pada Daun dan Tangkai Daun*

- Carica pubescens Lenne & K. Koch. *El-Hayah*, 5(4), 143.
<https://doi.org/10.18860/elha.v5i4.3470>
- Mitchell, Laura, David A. Mitchell, dan Lorna McCaul. 2015. *Kedokteran Gigi Klinik Edisi 5*. Jakarta : EGC Buku Kedokteran.
- Mitchell R., Kumar V., Abbas A. K. 2014. Inflammation and Repair, In : Robbins and Cotran Pathologic Basis Of Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp.31-40.
- Mukhtarini. 2014. Mukhtarini, “Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif,” *J. Kesehat.*, vol. VII, no. 2, p. 361, 2014. *J. Kesehat.*, VII(2), 361. <https://doi.org/10.1007/s11293-018-9601-y>
- Ningrum, R., Purwanti, E., & Sukarsono. 2016. Identifikasi senyawa Alakloid dari Batang Karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa*) sebagai bahan Ajar Biologi untuk SMA Kelas X Alkaloid Compound Identification of *Rhodymyrtus tomentosa* Stem as Biology Instructional Material for Senior High School X Grade. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia*, 2(September), 231–236.
- Nugroho, S. W., Fauziyah, K. R., Sajuthi, D., & Darusman, H. S. 2018. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 6(2), 32–37. <https://doi.org/10.29244/avi.6.2.32-37>
- Ofori, D. A., Anjarwalla, P., Mwaura, L., Jamnadass, R., Stevenson, P. C., Smith, P., Koch, W., Kukula-Koch, W., Marzec, Z., Kasperek, E., Wyszogrodzka-Koma, L., Szwerc, W., Asakawa, Y., Moradi, S., Barati, A., Khayyat, S. A., Roselin, L. S., Jaafar, F. M., Osman, C. P., Slaton, N. 2020. *Molecules*, 2(1), 1–12.
- Parhan, P., & Gulo, A. Y. 2019. Pengaruh Kecepatan Pembentukan Tukak Lambung Terhadap Pemberian Berbagai Golongan NSAID Pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasimed (Jfm)*, 1(2), 8–17. <https://doi.org/10.35451/jfm.v1i2.147>
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2014. *Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid*. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Jakarta.
- Pitaloka, A. B., N. A. Hidayah, A. H. S. Saputra dan M. Nasikin. 2015. Pembuatan CMC dari Selulosa Enceng Gondok dengan Media Reaksi Campuran Larutan Isopropanol- Isobutanol untuk Mendapatkan Viskositas dan Kemurnian Tinggi. *Jurnal Integrasi Proses*. 5(2). 108-114.
- Pober, J. S. dan Sessa, W. C. 2015. Inflammation and The Blood Microvascular

System, Cold Spring Harb Perspect Biol. 7: 1-11.

- Pramitaningastuti, A., Anggraeny, N.E. 2017. Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa*. L) Terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 13(1).
- Pustaka, B. A. B. T. 2013. Gambar 2.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar (Akbar, 2010).
- Rahayu, E., Rahmawati, L., & Sampirlan. 2021. Teknik Perbanyak Tanaman Melinjo (*Gnetum gnemon*) Dengan Cara Okulasi Sambung. *KENANGA Journal of Biological Sciences and Applied Biology*, 1(1), 18–24. <https://doi.org/10.22373/kenanga.v1i1.799>
- Rahmi, S. 2019. Perbandingan Profil Farmakokinetika Sebelum dan Setelah Pemberian Natrium Diklofenak Pada Kelinci Jantan. *Jurnal Prosding Seminar Nasional & Exspo Hasil Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat*, 2, 806–813.
- Rassem, Hesham H. A., Abdurrahman H. Nour, Rosli M. Yunus. 2016. Techniques For Extraction of Essential Oils From Plants: A Review. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. Vol. 10 (16): 117-127.
- Redha, A. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. *Jurnal Berlin*, 9(2), 196–202. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-7>
- Rinda Septy Arsanti, N. C. E. S. 2017. Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon* L .) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Epidermidis* Dengan Metode Difusi Cakram *Akademi Farmasi Putra Indonesia Malang*. 1(2). 48-49
- Robbins, N., Cotran R. S. 2007. Inflamasi akut dan kronis dalam Kumar V, Cotran R. S, Robbins S. L (editor) *Buku Ajar Patologi edisi 7*. Alih Bahasa: Awal Prasetyo, Brahm U. Pendit, Toni Priliono. Jakarta: EGC Hal 35-56.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi VI, Hal 191-216. Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB. Bandung.
- Rukmi, I. 2009. Keanekaragaman *Aspergillus* pada berbagai Simplisia Jamu Tradisional. *Jurnal Sains & Matematika (JSM)*, 17(2):82-89.
- Sander, M.A. 2010. *Atlas Berwarna Patologi Anatomi*. Rajawali Pers: Jakarta.
- Santi, T. D. 2015. Uji Toksisitas Akut dan Efek Antiinflamasi Ekstrak Metanol

- dan Ekstrak n-Heksana Daun Pepaya (*Carica papaya* L). *Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(2), 101–114.
- Sari, N. K., Soemardji, A. A., & Fidrianny, I. 2019. The Effect of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Leaves and Melinjo Peel Extracts on Induced-Hyperuricemia Male Rats Model. *Journal of Medicine and Health*, 2(4), 956–964. <https://doi.org/10.28932/jmh.v2i4.1840>.
- Sasono, B., Amanda, N. A., & Dewi, D. N. S. S. 2020. Faktor Dominan pada Penderita Osteoarthritis di RSUD dr. Mohamad Soewandhie, Surabaya, Indonesia. *Jurnal Medika Udayana*, 9(11), 3–8.
- Senduk, T. W., Montolalu, L.A.D.Y., dan Dotulong, V. 2020. rendemen Ekstrak Air Rebusan Daun Tua Mangrove *Sonneratia alba*. Universitas Sam Ratulangi Mando.
- Septiana, L. (2018). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Dan Keamanan Terhadap Tukak Lambung. *Safety Science*, 53(1), 1–10.
- Simbala, H.E.I. 2009. Analisa Senyawa Alkaloid Beberapa Jenis Tumbuhan Obat Sebagai Bahan Aktif Fitofarmaka. *Pacific Journal* Vol. 1(4): 489-494.
- Sirois, M. 2005. *Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures*. Mosby, Inc. United States of America. Halaman 43 – 45.
- Soenarto. *Inflamasi*. Dalam: Setiati, Seti. *Ilmu Penyakit Dalam*. 2014. Edisi 6. InternaPublishing. Jakarta. Hlm. 93.
- Sparg, S.G., M.E. Light, & J. van Staden. 2004. Biological activities and distribution of plant saponins. *J. Ethnopharmacol.* 94: 219–243.
- Sriwijaya, Y., Purnamaningsih, H., Nururrozi, A., & Indarjulianto, S. 2017. Saponin: Dampak terhadap Ternak (Ulasan). *Jurnal Peternakan Sriwijaya*, 6(2), 79–90. <https://doi.org/10.33230/jps.6.2.2017.5083>
- Suherman, & Sutarti. 2019. Inovasi Kreatif Olahan Keripik Berbahan Dasar Kulit Melinjo di Desa Tamiang Serang (Creative Innovation of Processed Chips from *Gnetum* Skin in Tamiang Village Serang). *Jurnal Berdaya Mandiri*, 1(2), 99–109.
- Sujarnoko, T. U. P. 2012. Studi Meta-Analisis Efek Senyawa Metabolit Sekunder Tanin terhadap Kualitas Silase. Skripsi. Departemen Nutrisi Teknologi Pakan. Fakultas Peternakan. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Sukmawati, S., Yuliet, Y., & Hardani, R. 2015. Uji Aktivitas Antiinflamasi

- Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*,1(2),126–132.
- Suleman, I. F., Sulistijowati, R., Hamidah Manteu, S., Nento, W. R., Teknologi, J., Perikanan, H., Perikanan, F., & Kelautan, I. 2022. Identifikasi Senyawa Saponin dan Antioksidan Ekstrak Daun Lamun (*Thalassia hemprichii*). *Jambura Fish Processing Journal*, 4(2), 94.
- Syamsuni. 2006. *Farmasetika Dasar Dan Hitungan Farmasi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 29 – 31.
- Tanamal, M. T., Papilaya, P. M., & Smith, A. 2017. Kandungan Senyawa Flavonoid pada Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Berdasarkan Perbedaan Tempat tumbuh. *BIOPENDIX: Jurnal Biologi, Pendidikan Dan Terapan*, 3(2), 142–147.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur G. & Kaur H. 2017. Phytochemical Screening And Extraction: A Review. *International Pharmaceutica Scientia*, 1 (1), 98-106.
- Trifani. 2012. *Ekstraksi Pelarut Cair-Cair*. Depok: Universitas Indonesia.
- Tri Nofi Yani, Effionora Anwar ,Fadlina Chany Saputri. 2016. *Formulasi Emulgel Yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Binahong (Anredera Cordifolia (Ten.) Steenis) Dan Uji Aktivitasnya Terhadap Propionibacterium Acnes Secara In Vitro*. Depok : Fakultas Farmasi
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K. 2002. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*, Edisi Kelima, 270-279. Efek Media Komputindo. Jakarta.
- Tiofunda Budiman, N., & Friska Widjaja, I. 2020. Gambaran derajat nyeri pada pasien osteoarthritis genu di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Barat. *Tarumanagara Medical Journal*, 3(1), 168–173.
- Triyandi, R., Rokiban, A., & Setia Pratiwi MS, C. 2021. Fraksi Air Ekstrak Daun Wungu (*Graptophyllum pictum* L.) sebagai Antiinflamasi Terhadap Tikus Putih Jantan. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.37090/jfl.v9i1.325>
- Ukieyana, E. 2012. *Aktivitas Antioksidan, Kadar Fenolik Dan Flavonoid Total Tumbuhan Suruhan (Paperomia pellucid L. Kunth)*. Fakultas Teknologi Pertanian Institut Pertanian Bogor. Bogor.

- Utami, M., Widiawati, Y., & Hidayah, H. A. 2013. Keragaman dan Pemanfaatan Simplisia Nabati yang Diperdagangkan di Purwokerto. *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera A Scientific Journal*, 30(1), 1–10.
- Wahyuni, S. (2016). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Sebagai Antiinflamasi. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar.
- Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, T. A., 2015, Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology 6th edition, Philadelphia : Wolters Kluwer.
- Widarto, M., Khuluq, H., & Pudji Rahayu, T. 2021. Studi of Anti-Inflammatory Activity Test of 70% Ethanol Extraxt of Melinjo Leaves (*Gnetum Gnemon* L.) on Wistar Strain White Rats That Carragenan induced. *Urecol*, 918–931.
- Widianti, Z. 2017. Efek antiinflamasi ekstrak etanol daun zaitun (*Olea europaea* L.) pada edema telapak kaki tikus galur Sprague-Dawley jantan yang diinduksi karagenan. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Widiyantoro, A., Lia D., Indri K., Supardi, Dedy G. H., Niwick. 2012. Aktivitas Antiinflamsi Senyawa Bioaktif dari Kulit Batang Pauh Kijang (*Irvingia malayana* Oliv. Ex. A. Benn) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karagenan. *Kaunia* 8(2):118-126.
- Wijaya, H., Novitasari, S. Jubaidah. 2018. Perbandingan Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Rambai Laut (*Sonneratia caseolaris* L. Engl). Samarinda. Akademi Farmasi Samarinda *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4(1) : 79-83.
- Wolfensohn, S., dan Lloyd, M. 2013. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, 4th ed. Wiley-Blackwell. West Sussex, 234.
- Wink, M. 2008. *Ecological Roles of Alkaloids*. Wink, M. (Eds.) *Modern Alkaloids, Structure, Isolation Synthesis and Biology*, Wiley, Jerman: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA.
- Zahra, A. P., & Carolia, N. 2017. Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoksik. *Majority*, 6, 153–158.

Lampiran 1. Surat keterangan identifikasi tanaman daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)

	<p>KODE DOKUMEN : FR-AUK-064 REVISI : 0</p> <p>KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI POLITEKNIK NEGERI JEMBER UPA. PENGEMBANGAN PERTANIAN TERPADU Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember - 68101 Telp. (0331) 333532 - 333534 Fax. (0331) 333531 E-mail : Polije@polije.ac.id Web Site : http://www.Polije.ac.id</p>
---	---

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI TANAMAN

No: 51/PL17.8/PG/2023

Menindaklanjuti surat dari Dekan Universitas dr. Soebandi Program Studi Sarjana Farmasi No: 0820/FIKES.UDS/U/II/2023 perihal Permohonan Identifikasi Tanaman dan berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke UPA. Pengembangan Pertanian Terpadu, Politeknik Negeri Jember oleh:

Nama : Aninda Felysia Wibowo
NIM : 19040008
Jur/Fak/PT : Prodi Sarjana Farmasi/ Universitas dr. Soebandi

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut di bawah ini (terlampir) adalah:
Kingdom/Regnum: Plantae; Devisio: Spermatophyta; Sub devisio: Magnoliophyta; Kelas: Gnetinae; Ordo: Gnetales; Famili: Gnetaceae; Genus: Gnetum; Spesies: Gnetum gnemon, L

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 20 Maret 2023
Ka. UPA, Pengembangan Pertanian Terpadu


 Ir. Budi Prasetyo, S.Pt, MP, IPM
 NIP. 197106212001121001



Kode Dokumen : FR-AUK-064
Revisi : 0

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET DAN TEKNOLOGI
POLITEKNIK NEGERI JEMBER
UPA. PENGEMBANGAN PERTANIAN TERPADU**
Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember - 68101 Telp. (0331) 333532 - 333534 Fax. (0331) 333531
E-mail : Polije@polije.ac.id Web Site : <http://www.Polije.ac.id>

Lampiran : 1 Berkas
Perihal : Identifikasi Kalsifikasi dan Morfologi Tanaman Melinjo sebagai Kajian Skripsi
Nama Peneliti : Aninda Felysia Wibowo (Universitas dr. Soebandi)
Judul Skripsi: Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon*, L)
pada Tikus Putih Galur Wistar dengan Induksi Karagenan.
Pengidentifikasi : Ujang Tri Cahyono, S.P., MM

Hasil Identifikasi Klasifikasi Tanaman Melinjo

Klasifikasi Tanaman Melinjo :

Kingdom : Plantae
Divisio : Spermatophyta
Sub Divisio : Magnoliophyta
Kelas : Gnetinae
Sub Kelas : Gnetidae
Ordo : Gnetales
Family : Gnetaceae
Genus : Gnetum
Spesies : *Gnetum gnemon*, L

Kunci Determinasi Tanaman Melinjo

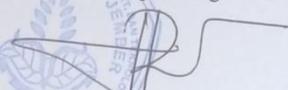
Kunci Determinasi	Keterangan	
1b, 2b, 3b, 4b, 6b, 7b, 9b, 10b, 11b, 12b, 13b, 14b, 16a, 239b, 243b, 244b, 248b, 249a, (15) Family: Gnetaceae (1) genus: Gnetum, spesies: <i>Gnetum gnemon</i> , L	1b	Tumbuh-tumbuhan dengan bunga sejati. Sedikit-dikitnya dengan benang sari dan atau putik. Tumbuh-tumbuhan berbunga.....2
	2b	Tidak ada alat pembelit. Tumbuh-tumbuhan dapat juga memanjat atau membelit (dengan batang,poros daun atau tangkai daun).....3
	3b	Daun tidak berbentuk jarum atau tidak terdapat dalam berkas tersebut diatas.....4
	4b	Tumbuh-tumbuhan tidak menyerupai bangsa rumput. Daun dan atau bunga berlainan dengan yang diterangkan diatas.....6

6b	Dengan daun yang jelas.....7
7b	Bukan tumbuh-tumbuhan bangsa palem atau yang menyerupainya.....9
9b	Tumbuh-tumbuhan tidak memanjat dan tidak membelit.....10
10b	Daun tidak tersusun demikian rapat menjadi roset.....11
11b	Tidak demikian. Ibu tulang daun dapat dibedakan jelas dari jaring urat daun dan dari anak cabang tulang daun yang kesamping dan serong keatas.....12
12b	Tidak semua daun dalam karangan. Atau tidak ada daun sama sekali.....13
13b	Tumbuh-tumbuhan berbentuk lain.....14
14b	Semua daun duduk berhadapan16
16a	Daun tunggal, berlekuk atau tidak, tetapi tidak berbagi menyirip rangkap sampai bercangap menyirip rangkap (golongan 10)239
239b	Tumbuh-tumbuhan tanpa getah.....243
243b	Tidak hidup dari tumbuh-tumbuhan lain.....244
244b	Susunan tulang daun tidak demikian. Seluruhnya atau sebagian besar tulang daun tersusun menyirip, menjari atau sejajar.....248
248b	Daun bertulang menyirip atau menjari, susunan urat daun seperti jala.....249
249a	Daun jika dipatahkan (disobek dipatahkan) memperlihatkan serabut halus yang menonjol. Bunga sangat kecil, tanpa perhiasan bunga, dalam lingkaran pada karangan bunga yang berbentuk bulir berwarna hijau15. Gnetaceae
<p><i>I. Gnetum</i></p> <p>Pohon, tinggi 5-22 m. Daun ellips memanjang, 7-22 kali 2-10 cm, dengan ujung yang meruncing, tepi rata, seperti kulit sampai berdaging. Bulir bertangkai, 1-3 (kerapkali 1) dalam ketiak daun, tidak bercabang atau dengan cabang lateral 1-3. Bulir jantan panjang 3-5 cm; karangan bunga 5-8; bunga betina rudimentair, berbentuk bola. Bulir beina panjang 6-10 cm; karangan bunga 3-8, berbunga 5-12 buah. Buah duduk, pada waktu masak merah tua indah, panjang 2-2,5 cm, elliptis atau bentuk bulat telur terbalik, dengan ujung meruncing yang pendek; kulit luar berdaging. Dipelihara sebagai pohon buah, kadang-kadang kelihatan liar; 1-1.200 m. <i>Bago, J, So, J, Belinjo, Ind, Maninjo, J, S, Sake, S, Tangkil, S.....Gnetum gnemon, L</i></p>	

REFERENSI

- C.G.G.J. Van Steenis, G. Den Hoed, S. Bloembergen, dan P.J. Eyma. 2005. *Flora*. PT. Pradnya Paramita: Jakarta.
- C.G.G.J. Van Steenis. 2010. *Flora Pegunungan Jawa (The Mountain Flora of Java)*. Pusat Penelitian Biologi-LIPI: Bogor.
- Muzayyinah. 2008. *Terminologi Tumbuhan*. LPP UNS dan UNS Press: Surakarta.
- Rosanti, D. 2013. *Morfologi Tumbuhan*. Penerbit Erlangga: Jakarta.
- Tjitrosoepomo, G. 2007. *Morfologi Tumbuhan*. Gadjah Mada University Press: Yogyakarta.

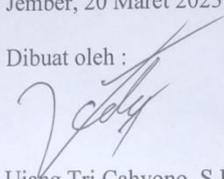
Mengetahui,
Ka. UPA. Pengembangan Pertanian Terpadu



Ir. Budi Prasetyo, S.Pt, MP, IPM
NIP. 197106212001121001

Jember, 20 Maret 2023

Dibuat oleh :



Ujang Tri Cahyono, S.P,M.M
NIP. 198107082006041003

Lampiran 2. Surat keterangan layak etik

KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION
"ETHICAL EXEMPTION"

No. 016/KEPK/UDS/II/2023

Protokol penelitian versi 1 yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Aninda Felysia Wibowo

Principal In Investigator

Nama Institusi : Universitas dr.Soebandi
Name of the Institution

Dengan judul:
Title

"

Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon*
L.) Pada Tikus Putih Galur Wistar Dengan Induksi Karagenan

"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 3 Maret 2023 sampai dengan tanggal 3 Maret 2024.



*March 3, 2023 Professor
and Chairperson,*



Rizki Fitrianingtyas, SST, MM, M.Keb

Lampiran 3. Perhitungan Suspensi Natrium Diklofenak

Perhitungan dosis natrium diklofenak 50 mg

- Dosis terapi natrium diklofenak dosis 50 mg dengan faktor konversi dosis pada manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus 200 gram adalah 0,018
- Sediaan maksimum yang diberikan pada tikus secara oral 5 mL
- Volume pemberian ideal untuk tikus secara oral adalah 2 mL
- Dosis konversi ke tikus 200 gram:

$$50 \text{ mg} \times 0,018 = 0,9 \text{ mg}/200 \text{ gram tikus}$$

$$\text{Dosis mg/KgBB} : \frac{1000 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 0,9 \text{ mg} = 4,5 \text{ mg/kgBB}$$

- Permisalan bobot tikus 200 gram maka dosis yang digunakan :

$$\frac{200 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 4,5 \text{ mg/kgBB} = 0,9 \text{ mg dalam 2 mL untuk 1 tikus}$$

- Volume yang dibutuhkan = Σ tikus x Volume pemberian

$$5 \text{ ekor tikus} \times 2 \text{ mL} = 10 \text{ mL}$$

- Larutan stok : 50 mL
- Jumlah Natrium diklofenak yang dibutuhkan :

$$\frac{0,9 \text{ mg}}{2 \text{ mL}} \times 50 \text{ mL} = 22,5 \text{ mg}$$

(Maka Natrium Diklofenak yang dibutuhkan adalah 22,5 mg atau 0,0225 gram dalam 50 mL CMC Na 0,5%)

- Penimbangan tablet (gram)

Tablet 1 : 0,2293

Tablet 6 : 0,2282

Tablet 2 : 0,2306

Tablet 7 : 0,2298

Tablet 3 : 0,2296

Tablet 8 : 0,2245

Tablet 4 : 0,2328

Tablet 9 : 0,2294

Tablet 5 : 0,2296

Tablet 10: 0,2300

Berat Rata- Rata Tablet : $\frac{2,2938}{10} = 0,22938$ gram

1 tablet natrium diklofenak mengandung 50 mg natrium diklofenak, natrium diklofenak yang ditimbang :

$$\text{Tablet : } \frac{22,5 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 1 \text{ tab} = 0,45 \text{ tab}$$

$$\text{Jika dalam serbuk} = \frac{22,5 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 229,38 = 103,221 \text{ mg}$$

Jadi serbuk natrium diklofenak yang ditimbang untuk dosis 0,9 mg/200g BB yaitu 22,5 mg atau 0,0225 gram disuspensikan dalam CMC Na 0,5 % sampai 50 mL

- Volume yang diberikan sesuai dengan berat badan tikus 2mL/ 200 gram BB

$$\text{Tikus 1 : } \frac{211 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,11 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 2 : } \frac{234 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,34 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 3: } \frac{273 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,73 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 4 : } \frac{247 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,47 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 5 : } \frac{205 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,05 \text{ mL}$$

Lampiran 4. Perhitungan Sediaan CMC Na 0,5%

Sediaan CMC Na 0,5% = 0,5 gram /100mL

- Sediaan maksimum yang diberikan secara oral ke tikus = 5 mL , maka:

$$\text{Dosis CMC Na} = D \times \text{BB} = C \times V$$

D : Dosis

BB : berat badan tikus

C : Konsentrasi

V: Volume

$$\text{Dosis CMC Na} = D \times 0,2 \text{ kg} = 0,005 \text{ g/mL} \times 2 \text{ mL}$$

$$D = 0,05 \text{ gram/kgBB} = 50 \text{ mg/ kgBB}$$

- Volume sediaan yang diberikan untuk 200 gram BB tikus =

$$\frac{200 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 5 \text{ mL} = 1 \text{ mL}/200\text{gram BB tikus}$$

- Volume yang diberikan untuk 1 tikus 1 mL/200 gram BB
- Volume yang dibutuhkan = \sum tikus x Volume pemberian

$$5 \text{ ekor tikus} \times 1 \text{ mL} = 5 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 1 : } \frac{250 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,50 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 2 : } \frac{248 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,48 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 3: } \frac{221 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,21 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 4 : } \frac{210 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,10 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 5 : } \frac{210 \text{ gram} \times 2\text{mL}}{200 \text{ gram}} = 2,10 \text{ mL}$$

Lampiran 5. Perhitungan Karagenan 1%

Sediaan Karagenan 1% = 1 gram /100mL

- Sediaan maksimum yang diberikan secara intraplantar ke tikus = 0,1 mL, maka

$$\text{Dosis Karagenan} = D \times \text{BB} = C \times V$$

D : Dosis

BB : berat badan tikus

C : Konsentrasi

V: Volume

$$\text{Dosis Karagenan} = D \times 0,2 \text{ kg} = 0,01 \text{ g/mL} \times 0,1 \text{ mL}$$

$$D = 0,005 \text{ gram/kgBB} = 5 \text{ mg/ kgBB}$$

- Volume sediaan yang diberikan untuk 200 gram BB tikus =

$$\frac{200 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 0,1 \text{ mL} = 0,02 \text{ mL}/200\text{gram BB tikus}$$

- Volume yang diberikan untuk 1 tikus 0,02 mL/200 gram BB

- Volume yang dibutuhkan = \sum tikus x Volume pemberian

$$25 \text{ ekor tikus} \times 0,02 \text{ mL} = 0,5 \text{ mL}$$

Kontrol Positif

$$\text{Tikus 1 : } \frac{211 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,105 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 2 : } \frac{234 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,117 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 3: } \frac{273 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,136 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 4 : } \frac{247 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,123 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 5 : } \frac{205 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,103 \text{ mL}$$

Kontrol Negatif

$$\text{Tikus 1 : } \frac{250 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,125 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 2 : } \frac{248 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,124 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 3: } \frac{221 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,111 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 4 : } \frac{210 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,105 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 5 : } \frac{210 \text{ gram} \times 0,1 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 0,105 \text{ mL}$$

Lampiran 6. Perhitungan Ekstrak Daun Melinjo Dosis 100 mg/KgBB

- Pembuatan larutan ekstrak daun melinjo 100 mg/KgBB tikus
- Dosis tikus 100 gram

$$\frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 200 \text{ gram} = 20 \text{ mg} / 200 \text{ gram tikus}$$

- Dosis ekstrak untuk 1kg BB = $\frac{20 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 1000 \text{ gram} = 100 \text{ mg/KgBB}$
- Volume yang diberikan untuk 1 tikus (200 gram BB) = 2 mL

Volume yang dibutuhkan

$$\text{❖ Volume yang dibutuhkan} = \sum \text{ tikus} \times \text{Volume pemberian}$$

$$5 \text{ ekor tikus} \times 2 \text{ mL} = 10 \text{ mL}$$

$$\text{❖ Larutan stok yang dibuat} : 25 \text{ mL}$$

$$\text{❖ Ekstrak yang ditimbang} : \frac{20 \text{ mg}}{2 \text{ ml}} \times 25 \text{ mL} = 250 \text{ mg} = 0,250 \text{ gram}$$

Maka ekstrak yang ditimbang untuk dosis ekstrak etanol daun melinjo 100 mg/KgBB yaitu 250 mg atau 0,250 gram yang disuspensikan ke CMC Na 0,5% sampai 25 mL.

$$\text{Tikus 1} : \frac{253 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,53 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 2} : \frac{249 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,49 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 3} : \frac{241 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,41 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 4} : \frac{200 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 5} : \frac{257 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,57 \text{ mL}$$

Lampiran 7. Perhitungan Ekstrak Daun Melinjo Dosis 200 mg/KgBB

- Pembuatan larutan ekstrak daun melinjo 200 mg/KgBB tikus
- Dosis tikus 200 gram

$$\frac{200 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 200 \text{ gram} = 40 \text{ mg} / 200 \text{ gram tikus}$$

- Dosis ekstrak untuk 1kg BB = $\frac{40 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 1000 \text{ gram} = 200 \text{ mg/KgBB}$
- Volume yang diberikan untuk 1 tikus (200 gram BB) = 2 mL

Volume yang dibutuhkan

$$\text{❖ Volume yang dibutuhkan} = \sum \text{ tikus} \times \text{Volume pemberian}$$

$$5 \text{ ekor tikus} \times 2 \text{ mL} = 10 \text{ mL}$$

$$\text{❖ Larutan stok yang dibuat} : 25 \text{ mL}$$

$$\text{❖ Ekstrak yang ditimbang} : \frac{40 \text{ mg}}{2 \text{ ml}} \times 25 \text{ mL} = 500 \text{ mg} = 0,500 \text{ gram}$$

Maka ekstrak yang ditimbang untuk dosis ekstrak etanol daun melinjo 200 mg/KgBB yaitu 500 mg atau 0,500 gram yang disuspensikan ke CMC Na 0,5% sampai 25 mL.

$$\text{Tikus 1} : \frac{268 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,68 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 2} : \frac{209 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,09 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 3} : \frac{242 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,42 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 4} : \frac{212 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,12 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 5} : \frac{218 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,18 \text{ mL}$$

Lampiran 8. Perhitungan Ekstrak Daun Melinjo Dosis 400 mg/KgBB

- Pembuatan larutan ekstrak daun melinjo 400 mg/KgBB tikus
- Dosis tikus 200 gram

$$\frac{400 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 200 \text{ gram} = 80 \text{ mg} / 200 \text{ gram tikus}$$

- Dosis ekstrak untuk 1kg BB = $\frac{80 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 1000 \text{ gram} = 200 \text{ mg/KgBB}$
- Volume yang diberikan untuk 1 tikus (200 gram BB) = 2 mL

Volume yang dibutuhkan

$$\text{❖ Volume yang dibutuhkan} = \sum \text{ tikus} \times \text{Volume pemberian}$$

$$5 \text{ ekor tikus} \times 2 \text{ mL} = 10 \text{ mL}$$

$$\text{❖ Larutan stok yang dibuat} : 25 \text{ mL}$$

$$\text{❖ Ekstrak yang ditimbang} : \frac{80 \text{ mg}}{2 \text{ ml}} \times 25 \text{ mL} = 1000 \text{ mg} = 1 \text{ gram}$$

Maka ekstrak yang ditimbang untuk dosis ekstrak etanol daun melinjo 400 mg/KgBB yaitu 1000 mg atau 1 gram yang disuspensikan ke CMC Na 0,5% sampai 25 mL.

$$\text{Tikus 1} : \frac{213 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,13 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 2} : \frac{237 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,37 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 3} : \frac{220 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,20 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 4} : \frac{270 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,70 \text{ mL}$$

$$\text{Tikus 5} : \frac{202 \text{ gram} \times 2 \text{ mL}}{200 \text{ gram}} = 2,02 \text{ mL}$$

Lampiran 9. Lembar Observasi Alat Penelitian**Lembar observasi alat penelitian**

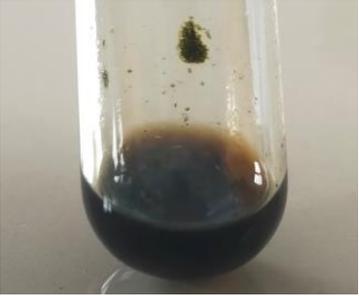
No.	Nama Alat	Ukuran	Jumlah	Kondisi	Keterangan
1	Kandang				
2	Tempat makan				
3	Tempat minum				
4	Peralatan kebersihan				
5	Neraca hewan				
6	Neraca analitik				
7	Pletismometer				
8	Beaker glass				
9	Gelas ukur				
10	Hot plate				
11	Batang pengaduk				
12	Mortir				
13	Stamper				
14	Tabung reaksi				
15	Sprit 1 cc				
16	Jarum Sonde				

Lampiran 10. . Hasil Dokumentasi Saat Penelitian

Gambar	Keterangan
	<p>Gambar 1. Daun Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)</p>
	<p>Gambar 2. Sortasi basah</p>
	<p>Gambar 3. Pencucian daun melinjo dengan air bersih mengalir</p>
	<p>Gambar 4. Penjemuran daun melinjo dibawah sinar matahari</p>

		Gambar 5. Perajangan
		Gambar 6. Pengeringan dengan oven
		Gambar 7. Penimbangan simplisia daun melinjo (dilakukan sebanyak 3 kali)
		Gambar 8. Proses maserasi menggunakan pelarut etanol

		Gambar 9. Proses penyaringan
		Gambar 10. Hasil proses remaserasi
		Gambar 11. Penimbangan rendemen ekstrak etanol daun melinjo
		Gambar 12. Hasil skrining fitokimia flavonoid

	Gambar 13. Hasil skrining fitokimia alkaloid
	Gambar 14. Hasil skrining fitokimia saponin
	Gambar 15. Hasil skrining fitokimia tannin
	Gambar 16. Penimbangan tablet natrium diklofenak

		Gambar 17. Penimbangan serbuk CMC Na
		Gambar Penimbangan Serbuk Karagenan
		Gambar 18. Pembuatan Suspensi natrium diklofenak
		Gambar 19. Ekstrak etanol daun melinjo + CMC Na
		Gambar 20. Pembuatan suspensi karagenan

		Gambar 21. kandang tikus
		Gambar 22. Penimbangan bobot tikus
		Gambar 23. Alat Pletismometer
		Gambar 24. Injeksi karagenan

	<p>Gambar 25. Pembentukan edema pada telapak kaki tikus</p>
	<p>Gambar 26. Pemberian sediaan uji secara oral</p>
	<p>Gambar 27. Pengukuran volume kaki tikus</p>
	<p>Gambar 28. Pemusnahan hewan uji</p>

Lampiran 11. Pengukuran Volume Edema

Kelompok Perlakuan	Hewan Uji	Pengukuran Volume Edema (mL)							
		Volume (0)	Volume (t)	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Kontrol Negatif (CMC-Na)	1.	0,14	0,22	0,24	0,25	0,25	0,25	0,23	0,23
	2.	0,13	0,22	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,22
	3.	0,12	0,21	0,22	0,23	0,23	0,23	0,22	0,22
	4.	0,11	0,20	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20	0,20
	5.	0,11	0,20	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,20
Rata-Rata		0,122	0,21	0,222	0,226	0,226	0,226	0,218	0,218
Kontrol Positif (Natrium Diklofenak)	1.	0,12	0,19	0,18	0,16	0,15	0,14	0,12	0,12
	2.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,15	0,14	0,14	0,13
	3.	0,15	0,22	0,20	0,19	0,18	0,16	0,15	0,15
	4.	0,14	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,14
	5.	0,12	0,18	0,17	0,16	0,15	0,13	0,12	0,12
Rata-Rata		0,132	0,192	0,180	0,170	0,158	0,144	0,134	0,132
Perlakuan 1 Dosis EEDM (100mg/kgBB)	1.	0,13	0,19	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15	0,15
	2.	0,13	0,18	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14
	3.	0,13	0,19	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15
	4.	0,13	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14
	5.	0,14	0,20	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15
Rata-Rata		0,132	0,192	0,188	0,182	0,172	0,162	0,154	0,146
Perlakuan 2 Dosis EEDM (200mg/kgBB)	1.	0,14	0,21	0,20	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15
	2.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,17	0,16	0,15	0,14
	3.	0,14	0,20	0,19	0,18	0,18	0,17	0,16	0,15
	4.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	0,15	0,14
	5.	0,13	0,18	0,17	0,17	0,16	0,16	0,15	0,15
Rata-Rata		0,134	0,192	0,182	0,176	0,170	0,164	0,154	0,146
Perlakuan 3 Dosis EEDM (400mg/kgBB)	1.	0,13	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15	0,15	0,14
	2.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13
	3.	0,13	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13
	4.	0,13	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15	0,14	0,14
	5.	0,12	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12
Rata-Rata		0,128	0,184	0,174	0,164	0,158	0,148	0,140	0,132

Lampiran 12. Perhitungan Persentase Volume Edema

Kelompok Kontrol Negatif	<p>1. $\frac{0,24-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,25-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,25-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,25-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,23-0,14}{0,14} \times 100\%$ Rata-rata = 72,62%</p> <p>2. $\frac{0,23-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,23-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,23-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,23-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,22-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 75,64%</p> <p>3. $\frac{0,22-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,23-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,23-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,23-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,22-0,12}{0,12} \times 100\%$ Rata-rata = 87,50%</p> <p>4. $\frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,20-0,11}{0,11} \times 100\%$ Rata-rata = 87,87%</p> <p>5. $\frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,21-0,11}{0,11} \times 100\% + \frac{0,20-0,11}{0,11} \times 100\%$ Rata-rata = 89,39%</p>
Kelompok Kontrol Positif	<p>1. $\frac{0,18-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,16-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,15-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,14-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,12-0,12}{0,12} \times 100\%$ Rata-rata = 20,83%</p> <p>2. $\frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,13-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 15,38%</p> <p>3. $\frac{0,20-0,15}{0,15} \times 100\% + \frac{0,19-0,15}{0,15} \times 100\% + \frac{0,18-0,15}{0,15} \times 100\% + \frac{0,16-0,15}{0,15} \times 100\% + \frac{0,15-0,15}{0,15} \times 100\% + \frac{0,15-0,15}{0,15} \times 100\%$ Rata-rata = 14,44%</p> <p>4. $\frac{0,18-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,17-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,16-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,14-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,14-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,14-0,14}{0,14} \times 100\%$ Rata-rata = 17,86%</p> <p>5. $\frac{0,17-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,16-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,15-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,13-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,12-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,12-0,12}{0,12} \times 100\%$ Rata-rata = 18,05%</p>
Kelompok Perlakuan 1	<p>1. $\frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 27,04%</p>

	<p>2. $\frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 25,76%</p> <p>3. $\frac{0,19-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 29,72%</p> <p>4. $\frac{0,19-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 27,04%</p> <p>5. $\frac{0,20-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,19-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,18-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,17-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,16-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,15-0,14}{0,14} \times 100\%$ Rata-rata = 25%</p>
Kelompok Perlakuan 2	<p>1. $\frac{0,20-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,19-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,18-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,17-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,16-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,15-0,14}{0,14} \times 100\%$ Rata-rata = 25%</p> <p>2. $\frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 24,47%</p> <p>3. $\frac{0,19-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,18-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,18-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,17-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,16-0,14}{0,14} \times 100\% + \frac{0,15-0,14}{0,14} \times 100\%$ Rata-rata = 22,62%</p> <p>4. $\frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 22,03%</p> <p>5. $\frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 23,31%</p>
Kelompok Perlakuan 3	<p>1. $\frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 22,03%</p> <p>2. $\frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,13-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 19,35%</p>

	<p>3. $\frac{0,18-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% +$ $\frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,13-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 19,35%</p> <p>4. $\frac{0,17-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,16-0,13}{0,13} \times 100\% +$ $\frac{0,15-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\% + \frac{0,14-0,13}{0,13} \times 100\%$ Rata-rata = 18,18%</p> <p>5. $\frac{0,17-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,16-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,15-0,12}{0,12} \times 100\% +$ $\frac{0,14-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,13-0,12}{0,12} \times 100\% + \frac{0,12-0,12}{0,12} \times 100\%$ Rata-rata = 20,83%</p>
--	---

Lampiran 13. Persentase Inhibisi

Kelompok Kontrol Positif	Kelompok Perlakuan 1
1 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 20,83\%}{82,6\%}$ = 74,78 %	1. % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 27,04\%}{82,6\%}$ = 67,26 %
2 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 15,38\%}{82,6\%}$ = 81,38 %	2. % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 25,76\%}{82,6\%}$ = 68,81 %
3 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 14,44\%}{82,6\%}$ = 82,52 %	3. % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 29,72\%}{82,6\%}$ = 64,02 %
4 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 17,86\%}{82,6\%}$ = 78,38 %	4. % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 27,07\%}{82,6\%}$ = 67,26 %
5 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 18,05\%}{82,6\%}$ = 78,15 %	5. % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 25\%}{82,6\%}$ = 69,73 %
Kelompok Perlakuan 2	Kelompok Perlakuan 3
1 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 25\%}{82,6\%}$ = 69,73 %	1 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 19,46\%}{82,6\%}$ = 76,44 %
2 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 24,47\%}{82,6\%}$ = 70,05 %	2 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 19,35\%}{82,6\%}$ = 76,57 %
3 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 22,62\%}{82,6\%}$ = 72,62 %	3 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 19,35\%}{82,6\%}$ = 76,57 %
4 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 22,03\%}{82,6\%}$ = 73,33 %	4 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 18,18\%}{82,6\%}$ = 77,99 %
5 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 23,31\%}{82,6\%}$ = 71,78 %	5 % Inhibisi = $\frac{82,6\% - 20,83\%}{82,6\%}$ = 74,78 %

Lampiran 14. Hasil Uji Statistik Penurunan Volume Edema Terhadap Perlakuan Hewan Uji Tikus

14.1 Test of Normality

Tests of Normality

	Kelompok Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Inhibisi	Kontrol Positif	.186	5	.200 [*]	.949	5	.733
	Perlakuan 1	.271	5	.200 [*]	.921	5	.534
	Perlakuan 2	.222	5	.200 [*]	.915	5	.501
	Perlakuan 3	.289	5	.198	.903	5	.429
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

14.2 Test of Homogeneity of Variances

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Inhibisi	Based on Mean	1.652	3	16	.217
	Based on Median	1.091	3	16	.382
	Based on Median and with adjusted df	1.091	3	10.844	.394
	Based on trimmed mean	1.702	3	16	.207

14.3 Anova

ANOVA

Inhibisi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	402.477	3	134.159	30.256	.000
Within Groups	70.945	16	4.434		
Total	473.423	19			

14.4 LSD Multiple Comparisons

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Inhibisi

LSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Positif	Perlakuan 1	11.62600*	1.33178	.000	8.8028	14.4492
	Perlakuan 2	7.54000*	1.33178	.000	4.7168	10.3632
	Perlakuan 3	2.57200	1.33178	.071	-.2512	5.3952
Perlakuan 1	Kontrol Positif	-11.62600*	1.33178	.000	-14.4492	-8.8028
	Perlakuan 2	-4.08600*	1.33178	.007	-6.9092	-1.2628
	Perlakuan 3	-9.05400*	1.33178	.000	-11.8772	-6.2308
Perlakuan 2	Kontrol Positif	-7.54000*	1.33178	.000	-10.3632	-4.7168
	Perlakuan 1	4.08600*	1.33178	.007	1.2628	6.9092
	Perlakuan 3	-4.96800*	1.33178	.002	-7.7912	-2.1448
Perlakuan 3	Kontrol Positif	-2.57200	1.33178	.071	-5.3952	.2512
	Perlakuan 1	9.05400*	1.33178	.000	6.2308	11.8772
	Perlakuan 2	4.96800*	1.33178	.002	2.1448	7.7912

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

14.5 Deskriptive

Descriptives

Kelompok Perlakuan		Statistic	Std. Error		
Inhibisi	Kontrol Positif	Mean	79.0420	1.35944	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	75.2676	
			Upper Bound	82.8164	
		5% Trimmed Mean	79.0856		
		Median	78.3800		
		Variance	9.240		
		Std. Deviation	3.03979		
		Minimum	74.78		
		Maximum	82.52		
		Range	7.74		

Perlakuan 1	Interquartile Range		5.48		
	Skewness		-.350	.913	
	Kurtosis		-.578	2.000	
	Mean		67.4160	.97158	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	64.7185		
		Upper Bound	70.1135		
	5% Trimmed Mean		67.4761		
	Median		67.2600		
	Variance		4.720		
	Std. Deviation		2.17252		
	Minimum		64.02		
	Maximum		69.73		
	Range		5.71		
	Interquartile Range		3.63		
	Skewness		-.978	.913	
Kurtosis		1.284	2.000		
Perlakuan 2	Mean		71.5020	.70417	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	69.5469		
		Upper Bound	73.4571		
	5% Trimmed Mean		71.4989		
	Median		71.7800		
	Variance		2.479		
	Std. Deviation		1.57457		
	Minimum		69.73		
	Maximum		73.33		
	Range		3.60		
	Interquartile Range		3.08		
	Skewness		-.117	.913	
	Kurtosis		-2.501	2.000	
	Perlakuan 3	Mean		76.4700	.50928
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	75.0560	
Upper Bound			77.8840		
5% Trimmed Mean		76.4794			
Median		76.5700			
Variance		1.297			
Std. Deviation		1.13879			
Minimum		74.78			

	Maximum	77.99	
	Range	3.21	
	Interquartile Range	1.67	
	Skewness	-.370	.913
	Kurtosis	2.030	2.000