

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Peradangan atau inflamasi merupakan respon normal yang diberikan oleh tubuh sebagai bentuk perlindungan terhadap jaringan yang mengalami kerusakan. Faktor penyebab inflamasi diantaranya seperti, cedera fisik, paparan bahan kimia berbahaya, infeksi patogen serta kondisi neurologis seperti *alzheimer* dan depresi (Roe, 2021; Syahrana *et al.*, 2023). Inflamasi yang disebabkan karena depresi ditunjukkan dengan tingginya konsentrasi sitokin pro-inflamasi pada pasien. Sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 dan TNF- α akan bekerja sama untuk merangsang terjadinya inflamasi (Sutantio & Nugroho, 2020). Inflamasi dikelompokkan menjadi dua tipe, yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronik. Inflamasi akut dapat berlangsung selama beberapa jam hingga beberapa hari, sementara inflamasi kronis dapat berlangsung selama beberapa bulan atau bertahun-tahun. Terjadinya inflamasi kronis dapat disebabkan karena paparan atau infeksi berkepanjangan oleh mikroba, virus maupun jamur. Respon inflamasi diikuti dengan adanya edema, eritema dan rasa sakit (Jain *et al.*, 2015).

Saat terjadinya kerusakan jaringan, enzim-enzim seperti siklooksigenase dan lipooksigenase akan mengaktifasi asam arakidonat yang menyebabkan peningkatan produksi prostaglandin. Prostaglandin dan leukotrien berperan dalam memberikan gejala-gejala inflamasi (Fitriyanti *et al.*, 2020; Juthani *et al.*, 2017). Kerusakan jaringan yang terjadi pada daerah kulit dapat menyebabkan inflamasi serius seperti, psoriasis, dermatitis atopik dan dermatitis seboroik (Park *et al.*, 2021). Psoriasis diakibatkan oleh adanya iritasi pada kulit dan terdapat sekitar 125 juta orang di seluruh dunia telah mengalami psoriasis (Pinto *et al.*, 2020). Dermatitis atopik merupakan inflamasi kronis pada kulit yang disebabkan oleh respon imun yang abnormal. Prevalensi pasien dengan dermatitis atopik telah mencapai 15-20% pada anak-anak di seluruh dunia dan sebanyak 1-3% orang dewasa di seluruh dunia (Lee *et al.*, 2020).

Tatalaksana perawatan inflamasi umumnya menggunakan agen antiinflamasi. Obat antiinflamasi dikelompokkan menjadi dua golongan yaitu antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan antiinflamasi steroid (Wardani *et al.*, 2023). Antiinflamasi golongan steroid akan menghambat fosfolipase dengan melepaskan protein penghambat, yaitu lipokortin-1 sehingga berkurangnya asam arakidonat yang terbentuk. Golongan nonsteroid (NSAID) memiliki mekanisme kerja dengan menghambat pembentukan siklooksigenase (COX) sehingga tidak terbentuk asam arakidonat yang akan menjadi tromboksan, prostaglandin dan prostasiklin (Ghlichloo & Gerriets, 2023; Juthani *et al.*, 2017).

Sediaan antiinflamasi topikal dapat menjadi alternatif untuk mengurangi resiko gangguan gastrointestinal akibat efek samping penggunaan obat NSAID dan zat aktif pada sediaan topikal akan langsung terpenetrasi dan memberikan efek terhadap jaringan lokal (Klinge & Sawyer, 2013; Schwinghammer *et al.*, 2021; Zeng *et al.*, 2018). Penggunaan antiinflamasi topikal dalam kurun waktu yang lama memberikan efek samping pada daerah pengaplikasian, seperti kulit kering, gatal dan ruam (Schwinghammer *et al.*, 2021). Selain itu, efek samping penggunaan jangka panjang obat antiinflamasi topikal khususnya golongan steroid, yaitu dapat menyebabkan atrofi kulit lokal, pembentukan striae dan perih pada daerah pengaplikasian (Lee *et al.*, 2020; Pinto *et al.*, 2020).

Adanya tren *back to nature* menjadi faktor pendorong penggunaan pengobatan herbal, selain itu pengobatan herbal dipilih karena lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat *modern* (Cendana *et al.*, 2021). Pengobatan menggunakan herbal telah digunakan secara turun-temurun oleh penduduk di seluruh dunia, termasuk penduduk di Indonesia. Indonesia merupakan negara agraris dengan tingkat kesuburan tanah yang baik dan terdiri atas keanekaragaman hayati yang dapat bermanfaat sebagai pengobatan herbal. Sekitar 70% dari populasi di dunia telah memilih obat herbal sebagai pengobatan alternatif (Iqbal *et al.*, 2022). Pada tahun 2014, sebanyak 20,99% masyarakat Indonesia telah menggunakan obat herbal sebagai pengobatan penyakit dan sebanyak 33,92% masyarakat di Provinsi Bali telah memilih menggunakan obat herbal sebagai pengobatan penyakit (Badan Pusat Statistik, 2016).

Mangrove menjadi salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal. Indonesia menempati urutan pertama dalam persentase global persebaran *mangrove* di seluruh dunia dengan persentase sebesar 25,79%. Banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) merupakan salah satu jenis tanaman *mangrove* yang memiliki potensi sebagai obat herbal. Persentase penggunaan tanaman *mangrove* yang paling banyak digunakan sebagai pengobatan herbal dan secara farmakologis, yaitu *Rhizophora mucronate* dengan persentase sebesar 19%, namun penggunaan tanaman banang-banang sebagai pengobatan herbal dan secara farmakologis masih berada pada persentase 8% (Sadeer & Mahomoodally, 2022). Pemanfaatan tanaman banang-banang sebagai obat herbal belum optimal karena kurangnya pengetahuan masyarakat mengenai manfaat tanaman banang-banang untuk kesehatan (Susanti *et al.*, 2022).

Banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) merupakan tanaman yang berasal dari keluarga *Meliaceae*. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig), diantaranya tannin, terpenoid, triterpenoid, alkaloid, saponin, flavonoid, antrakuinon dan liminoid (Das *et al.*, 2019; Wardani *et al.*, 2022). Banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan, antimalaria, antimikroba, antikanker, pengobatan untuk disentri dan demam (Dey *et al.*, 2021; Wardani *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian oleh (Islam *et al.*, 2019) banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) memiliki potensi antioksidan yang kuat dan berpotensi sebagai antiinflamasi. Nilai IC_{50} pada daun tanaman banang-banang berkisar pada 295,08 ppm sedangkan nilai IC_{50} daging buah tanaman banang-banang berkisar pada 8,9 ppm (Batubara *et al.*, 2020; Heryanto *et al.*, 2023). Senyawa flavonoid, tannin, alkaloid, saponin dan terpenoid yang terkandung dalam tanaman banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) memiliki potensi sebagai antiinflamasi dengan menghambat pembentukan siklooksigenase (COX) (Fitriyanti *et al.*, 2020; Wardani *et al.*, 2023).

Sediaan topikal merupakan sediaan yang diaplikasikan langsung pada kulit sehingga zat aktif dapat secara langsung terpenetrasi ke lapisan kulit. Krim merupakan salah satu contoh sediaan topikal semisolid yang mengandung satu atau

lebih bahan obat terlarut dalam bahan dasar yang sesuai. Krim memiliki 2 tipe sistem terdispersi yaitu minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M). Penggunaan krim tipe M/A lebih disukai karena memiliki kadar air yang lebih tinggi sehingga membantu menghidrasi kulit, selain itu minyak yang berada pada fase terdispersi akan berinteraksi dengan kulit yang mengandung komponen hidrofobik. Berdasarkan hal tersebut, minyak yang berada pada fase terdispersi dapat membantu zat aktif untuk menembus kulit melalui rute transeluler maupun interseluler yang menyebabkan mudahnya penetrasi zat aktif ke lapisan kulit (Chandra & Fitria, 2019; N. Sari *et al.*, 2021). Pada penelitian ini tipe krim yang dibuat adalah tipe krim minyak dalam air (M/A), sehingga dengan adanya penambahan eksipien pada pembuatan krim ini berpotensi melarutkan lapisan kulit luar, sehingga dapat membantu masuknya zat aktif ekstrak ke dalam jaringan kulit (Nair *et al.*, 2013).

Berdasarkan penjelasan di atas maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) sebagai krim antiinflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan. Pengaruh kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang sebagai krim antiinflamasi dapat diketahui dari penurunan volume edema yang terjadi pada telapak kaki mencit yang telah diinduksi karagenan 1%.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) sebagai krim antiinflamasi berpengaruh terhadap penurunan volume edema pada telapak kaki mencit yang diinduksi karagenan 1%?
2. Berapakah konsentrasi kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) sebagai krim antiinflamasi yang efektif terhadap penurunan volume edema pada telapak kaki mencit yang diinduksi karagenan 1%?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) sebagai krim antiinflamasi terhadap pengurangan volume edema pada telapak kaki mencit yang diinduksi karagenan 1%.
2. Untuk mengetahui konsentrasi kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) sebagai krim antiinflamasi yang efektif terhadap pengurangan volume edema pada telapak kaki mencit yang diinduksi karagenan 1%.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan ilmu pengetahuan serta informasi ilmiah mengenai potensi krim antiinflamasi dari kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) terhadap mencit yang diinduksi karagenan.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dalam pemanfaatan daun dan buah banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) sebagai antiinflamasi herbal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Banang-Banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig)

2.1.1. Klasifikasi Tanaman Banang-Banang



Sumber: Pribadi (Gambar 2.1)

Gambar 2. 1 Buah dan Daun Banang-Banang

Banang -banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) merupakan salah satu jenis tanaman *mangrove* yang hidup di pesisir pantai dan tersebar di seluruh penjuru Indonesia (Suhaera *et al.*, 2019). Banang-banang juga dikenal dengan nama nireh, niri atau nyireh. Klasifikasi tanaman banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Phylum : Magnoliophyta
Class : Eudicots
Order : Sapindales
Family : Meliaceae
Genus : *Xylocarpus*
Species : *Xylocarpus granatum* J. Koenig

2.1.2. Morfologi Tanaman Banang-Banang

Ketinggian maksimum tanaman banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) adalah 12 meter, merupakan pohon hijau kecil hingga sedang. Tanaman ini

memiliki daun berbentuk oval seperti telur dan tersusun spiral pada ranting. Pertulangan daun menyirip, daun majemuk yang memiliki 2-6 anak daun, permukaan daun licin serta agak tebal, permukaan atas daun berwarna hijau tua dan berwarna hijau muda pada permukaan bawah daunnya (Fitriyaningsih *et al.*, 2022; Patil, 2019). Buah banang-banang berbentuk bulat seperti kelapa, berwarna hijau saat muda dan berwarna coklat saat sudah tua, tekstur permukaan buahnya berkulit keras. Buah banang-banang menggantung pada dahan serta biasanya tumbuh agak tersembunyi dan memiliki biji yang berukuran besar dan terdapat 6-16 biji didalamnya (Fitriyaningsih *et al.*, 2022; Patil, 2019). Batangnya memiliki papan panggul, banang-banang yang sudah tua sering memiliki lubang pada batangnya. Kulit kayunya berwarna coklat kekuningan, bunga tanaman banang-banang berwarna putih atau kuning-pink (Dey *et al.*, 2021). Banang-banang memiliki akar tunggang yang melebar kesamping dan akar-akar di atas tanah menjalar ke arah kiri dan kanan. Banang-banang dapat hidup di lingkungan yang ekstrem, sifat fisik dan kimia dari habitatnya selalu berubah sebagai hasil dari pengaruh pasang surut air tawar atau sungai, pengendapan lumpur, dekomposisi materi organik dan lain-lain. Berdasarkan hal tersebut, tanaman ini memiliki potensi yang sangat baik untuk penelitian mengenai senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya (Aswar *et al.*, 2021).

2.1.3. Metabolit Sekunder Tanaman Banang-Banang

Tanaman banang-banang kaya akan kandungan senyawa bioaktif, yaitu terpenoid, tannin, alkaloid, saponin, flavonoid, antrakuinon dan liminoid. Senyawa fenolik seperti flavonoid, tanin, lignin, antrakuinon, asam fenolat dan kumarin tersebar dalam tanaman banang-banang dalam bentuk fenol sederhana (Islam *et al.*, 2019; Sapitri *et al.*, 2019). Liminoid yang terdapat dalam buah banang-banang yaitu gedunin, andirobin, *xylocarpins*, *phragmalin*, *cipadesin* A. Liminoid yang terkandung dalam daun banang-banang yaitu, *lactone*, *xyloccensins* dan *xylogranin* (Dey *et al.*, 2021).

Bagian tanaman banang-banang, seperti daun dan buah secara tradisional telah dimanfaatkan sebagai terapi untuk disentri, diare dan sakit perut (Islam *et al.*, 2019). Senyawa yang berperan sebagai antioksidan alami yang berasal dari

tanaman, khususnya senyawa polifenol berpotensi sebagai antikanker, antibakteri dan antiinflamasi. Selain sebagai antioksidan, senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan juga sering digunakan sebagai agen antiinflamasi (Dey *et al.*, 2021; Islam *et al.*, 2019).

2.2. Inflamasi

2.2.1. Definisi

Inflamasi berasal dari kata “*inflamao*” yang memiliki arti “menyalakan, membakar”. Inflamasi merupakan suatu proses yang diberikan oleh tubuh untuk menghilangkan rangsangan yang dapat merugikan tubuh (Jain *et al.*, 2015). Reaksi inflamasi memiliki peran untuk melindungi tubuh terhadap adanya kerusakan jaringan, namun pada beberapa keadaan reaksi inflamasi dapat menjadi penyakit dan kerusakan akibat inflamasi dapat menjadi ciri-ciri utamanya. Pengekspresian inflamasi dicirikan dengan adanya panas (*kalor*), kemerahan (*rubor*), pembengkakan (*tumor*), nyeri (*dolor*) dan kehilangan fungsi (*functio leasa*) (Kumar *et al.*, 2018). Hal ini dapat terjadi karena adanya beberapa faktor, seperti luka bakar, infeksi, iritasi secara kimiawi, trauma fisik, radiasi dan stres (Jain *et al.*, 2015). Inflamasi yang disebabkan oleh infeksi (umumnya disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, parasit atau toksin mikrobiologi lainnya) menjadi penyebab inflamasi yang paling sering dialami. Respon inflamasi yang terjadi akan berbeda sesuai dengan patogen infeksiusnya (Kumar *et al.*, 2018). Inflamasi yang terjadi pada bagian tubuh akan melepaskan protein menuju aliran darah. Protein memiliki berat molekul yang melebihi cairan tubuh sehingga semakin sulit untuk melewati membran dan protein akan menumpuk di bagian tertentu. Ketika terjadi kerusakan jaringan, protein dan sel akan dikeluarkan ke tempat ekstravaskular (Jain *et al.*, 2015; Syahrana *et al.*, 2023). Reaksi inflamasi akan berhenti apabila senyawa-senyawa atau zat pengganggu telah dihilangkan. Setelah eliminasi agen inflamasi, regenerasi akan dilakukan oleh sel dan jaringan yang rusak, sehingga kondisi daerah inflamasi akan kembali normal seperti sebelumnya (Kumar *et al.*, 2018).

2.2.2. Mekanisme Inflamasi

Respon inflamasi terjadi akibat adanya rangsangan yang menyebabkan kerusakan jaringan. Sel-sel jaringan pada tubuh (sel makrofag, sel mast dan sel dendritik) akan mendeteksi dan mengenali agen penyebab inflamasi sehingga terjadi pembentukan mediator inflamasi seperti sitokin dan mediator lainnya. Pembentukan mediator inflamasi akan mengaktifasi leukosit dan protein plasma untuk menuju tempat terjadinya kerusakan jaringan (Kumar *et al.*, 2018). Terdapat dua tahap terjadinya respon inflamasi, di antaranya tahap vaskular dan tahap seluler. Tahap vaskular pada respon inflamasi akan terjadi peningkatan aliran darah dan permeabilitas vaskular. Hal tersebut dapat memaksimalkan pergerakan leukosit dan protein plasma untuk menuju lokasi kerusakan jaringan. Vasodilatasi yang terjadi akan menyebabkan kemerahan (*rubor*) dan panas (*kalor*) pada daerah inflamasi. Selain vasodilatasi, respon inflamasi pada tahap vaskular diikuti dengan terjadinya peningkatan permeabilitas berupa pengeluaran cairan yang kaya dengan protein menuju ekstrasvaskular. Hal tersebut menyebabkan aliran darah akan melambat dan terjadi penumpukan sel-sel darah merah pada pembuluh darah. Akumulasi cairan ekstrasvaskular yang terjadi dapat menyebabkan terjadinya edema. Pada tahap seluler, leukosit pada darah akan menuju ekstrasvaskuler lokasi terjadinya inflamasi dan leukosit akan diaktivasi sehingga dapat mengeliminasi zat asing penyebab inflamasi. Inflamasi akan berkurang setelah zat asing pada jaringan telah tereliminasi oleh adanya mediator inflamasi (Kumar *et al.*, 2018).

2.2.3. Mediator Inflamasi

Inflamasi terjadi karena adanya stimulus yang dilepaskan oleh sel yang berperan sebagai mediator inflamasi. Terdapat beberapa mediator inflamasi diantaranya:

1. Histamin

Basofil dan trombosit akan melepaskan histamin yang merupakan mediator utama terjadinya inflamasi. Histamin memiliki peran dalam inflamasi akut dan terlibat dalam pembentukan anafilaksis dan menyebabkan edema,

pruritus dan bronkospasme. Pembebasan mediator histamin menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas.

2. Serotonin

Serotonin menyebabkan vasokontraksi yang kuat, namun tidak pada otot rangka dan jantung. Hal ini dikarenakan pada daerah tersebut serotonin dapat melebarkan pembuluh darah. Serotonin berperan dalam vasokonstriksi jaringan yang mengalami penghambatan, vasodilatasi pada jaringan yang utuh.

3. Adenosin

Adenosin merupakan nukleotida purin yang dibentuk dalam proses defosforilasi. Adenosin dapat dilepaskan saat hipoksia oleh jaringan paru-paru.

4. Leukotrien

Leukotrien disintesis dari asam arakidonat melalui jalur yang dikatalis oleh lipoksigenase. Leukotrien dapat meningkatkan adhesi leukosit, pelepasan enzim lisosomal.

5. Bradikinin

Bradikinin merupakan peptida aktif yang dibentuk oleh pembelahan proteolitik protein melalui jalur kaskade protease. Bradikinin menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.

6. Sitokin

Sitokin merupakan polipeptida yang disintesis dan dilepaskan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh selama proses inflamasi. Sitokin terdiri dari interleukin, kemokin, interferon, *colonystimulating* dan *tumor necrosis factors* (TNF). Kemokin merupakan sitokin keoaktraktan yang akan mengawasi migrasi leukosit, berfungsi sebagai koordinasi kekebalan tubuh selama reaksi inflamasi. Interleukin dan TNF merupakan sitokin inflamasi primer yang menyebabkan reaksi inflamasi akut maupun kronis. *Transforming growth factor- β* adalah sitokin antiinflamasi yang menghambat pembentukan kemokin.

(Jain *et al.*, 2015)

2.2.4. Klasifikasi

Inflamasi dikelompokkan menjadi 2 tipe, yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronis. Inflamasi akut merupakan respon awal sistem imun terhadap adanya patogen dan cedera jaringan. Beberapa kondisi inflamasi yang sering terjadi merupakan inflamasi akut, seperti gangguan pernapasan, asma, syok septik dan vaskulitis. Inflamasi kronis merupakan inflamasi yang dapat terjadi selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun dengan kondisi peradangan yang terus berlanjut. Inflamasi kronik terjadi akibat adanya infeksi oleh mikroba, virus dan jamur secara berkepanjangan. Paparan ini akan menyebabkan terbentuknya limfosit T yang dimediasi oleh respon imun atau disebut dengan hipersensitivitas tertunda. Selain itu, inflamasi kronis berkaitan dengan beberapa penyakit seperti alzheimer, diabetes, aterosklerosis dan menjadi peran penting dalam beberapa penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis*, psoriasis dan inflamasi usus (Jain *et al.*, 2015).

2.3. Antiinflamasi

Obat antiinflamasi merupakan golongan obat yang digunakan untuk mengobati nyeri, demam dan proses inflamasi lainnya. Antiinflamasi dikelompokkan menjadi obat antiinflamasi steroid dan nonsteroid (NSAID). Steroid merupakan hasil sintesis hormon steroid kortisol yang diproduksi pada kelenjar adrenal (Grennan & Wang, 2019). Antiinflamasi steroid bekerja dengan menghambat pelepasan prostaglandin dan sel-sel sumbernya. Golongan steroid akan menghambat fosfolipase dengan melepaskan protein penghambat yaitu lipokortin-1, sehingga berkurangnya asam arakidonat yang terbentuk (Jain *et al.*, 2015). Prednison, prednisolon, metilprednisolon dan triamsinolon merupakan beberapa contoh obat golongan steroid (Schwinghammer *et al.*, 2021). Meski memiliki aktivitas antiinflamasi, obat golongan steroid memberikan efek samping seperti mengurangi kemampuan sistem imun sehingga meningkatkan resiko infeksi, meningkatkan tekanan intraokular dan bila penggunaan steroid sistemik dihentikan secara tiba-tiba dapat menyebabkan penekanan adrenal (Grennan & Wang, 2019; Juthani *et al.*, 2017).

Antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dibagi berdasarkan struktur kimia dan selektivitasnya, seperti asam salisilat (aspirin), asam propionik (naproxen, ibuprofen), asam asetat (diklofenak, indometasin), asam enolik (meloxicam, piroxicam) dan selektif siklooksigenase-2 (COX-2). Terdapat dua isoenzim siklooksigenase, yaitu COX-1 dan COX-2. Siklooksigenase-1 (COX-1) berperan dalam menjaga mukosa saluran pencernaan dan mempengaruhi fungsi ginjal, sedangkan siklooksigenase-2 (COX-2) terlibat dalam peradangan karena aktivitasnya meningkat selama proses inflamasi. Mekanisme kerja NSAID, yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX). Siklooksigenase akan mengubah asam arakidonat menjadi tromboksan, prostaglandin dan prostasiklin. Tromboksan berperan dalam adhesi trombosit dan prostaglandin menyebabkan vasodilatasi (Jain *et al.*, 2015). Penggunaan NSAID jangka panjang beresiko meningkatkan kerusakan pada saluran pencernaan (perdarahan, gastritis dan perforasi) dan kardiovaskular (peningkatan tekanan darah) (Day & Graham, 2014; Schwinghammer *et al.*, 2021).

2.4. Ekstraksi

2.4.1. Definisi Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan senyawa dari simplisia menggunakan pelarut organik yang sesuai untuk memperoleh senyawa aktif dari bahan alam yang digunakan. Ekstraksi bertujuan untuk menarik senyawa kimia yang terdapat dalam simplisia. Penggunaan pelarut pada proses ekstraksi bergantung pada polaritas senyawa yang akan diekstraksi, pelarut dapat bersifat nonpolar, semi polar dan polar. Pelarut polar dapat menarik senyawa yang bersifat polar maupun senyawa yang memiliki tingkat kepolaran yang lebih rendah, adapun beberapa contoh pelarut polar diantaranya, air, asam asetat, etanol dan metanol. Pelarut semi polar merupakan pelarut dengan tingkat kepolaran lebih rendah dibandingkan dengan pelarut polar. Etil asetat, diklorometan dan aseton termasuk dalam pelarut semi polar. Pelarut nonpolar merupakan pelarut yang digunakan untuk mengekstrak zat atau senyawa yang tidak terlarut dalam pelarut polar, adapun pelarut nonpolar yang digunakan dalam proses ekstraksi diantaranya, heksana, kloroform dan eter. Pelarut akan masuk ke rongga sel simplisia yang terkandung

zat atau senyawa aktif. Pelarut akan melarutkan zat atau senyawa aktif pada luar sel simplisia dan berdifusi kedalam pelarut, proses ini akan terjadi secara berulang hingga konsentrasi antara senyawa aktif dalam sel dan luar sel seimbang (Hanani, 2015; Marjoni, 2016).

Pada proses ekstraksi terdapat beberapa istilah yang digunakan antara lain, ekstrak (pelarut yang digunakan untuk ekstraksi), rafinat (larutan bahan yang akan diekstraksi), linarut (zat atau senyawa yang diinginkan untuk terlarut dalam rafinat) dan artefak (zat atau senyawa lain yang diperoleh yang terdapat dalam sampel) (Hanani, 2015; Marjoni, 2016). Sebelum melakukan proses ekstraksi, simplisia yang sudah dikumpulkan dan dibersihkan kemudian disortasi dari pengotor. Metode pengeringan simplisia yang dipilih tidak menyebabkan perubahan metabolit secara kuantitatif ataupun kualitatif. Pengeringan simplisia dapat dilakukan menggunakan sinar matahari dengan suhu yang tidak terlalu tinggi dan dengan aliran udara (Hanani, 2015). Proses ekstraksi akan menghasilkan ekstrak. Ekstrak yang dihasilkan bergantung pada metode yang digunakan, ekstraksi yang mengandung cairan penyari akan menghasilkan ekstrak cair dan ekstrak kental akan didapatkan bila cairan penyari diuapkan (Marjoni, 2016).

2.4.2. Metode Ekstraksi

Proses ekstraksi memiliki beberapa metode bergantung pada sifat zat atau senyawa aktif sampel, pelarut dan alat yang tersedia. Metode ekstraksi yang umum dilakukan diantaranya:

1. Ultrasonik

Ekstraksi ultrasonik merupakan modifikasi dari metode maserasi, ekstraksi ultrasonik melibatkan *ultrasound* (gelombang ultrasonik) dengan frekuensi 20-2000kHz. Getaran yang dihasilkan akan mengaduk secara terus-menerus selama proses ekstraksi, sehingga adanya peningkatan dinding sel dan isi sel akan keluar. Pemanfaatan gelombang ultrasonik dan frekuensi dapat mempengaruhi hasil selama ekstraksi. Keuntungan metode ultrasonik yaitu, waktu yang lebih efisien dan perpindahan masa lebih cepat dibandingkan ekstraksi lainnya (Hanani, 2015; Setyantoro *et al.*, 2019).

2. Maserasi

Maserasi berasal dari kata “*macerare*” yang memiliki arti merendam, ekstraksi menggunakan metode maserasi merupakan perendaman bahan dalam pelarut pada suhu kamar sehingga dapat meminimalisir kerusakan atau degradasi metabolit. Penggunaan metode maserasi memerlukan pergantian pelarut secara berulang, karena selama maserasi terjadi proses keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan dalam sel. Maserasi umumnya dilakukan selama 3-5 hari dengan suhu 15-20°C. Kelebihan metode maserasi diantaranya, (1) peralatan yang digunakan sederhana, (2) cara pengerjaan ekstraksi sederhana dan (3) dapat mengekstrak senyawa yang bersifat termolabil. Kekurangan metode maserasi diantaranya, (1) memakan banyak waktu, (2) penggunaan pelarut yang banyak dan (3) proses ekstraksinya tidak sempurna karena zat atau senyawa aktif yang dihasilkan sebanyak 50% (Hanani, 2015; Marjoni, 2016).

3. Perkolasi

Perkolasi merupakan cara pengekstraksian simplisia dengan mengalirkan pelarut pada simplisia yang telah dibasahi dan dilakukan pada alat berbentuk silinder atau disebut dengan perkolator. Keuntungan metode perkolasi yaitu, (1) tidak menggunakan energi panas, sehingga cocok untuk senyawa atau zat yang bersifat termolabil, (2) sampel dialiri dengan pelarut baru dan (3) pelarut mengalir melewati sampel, sehingga proses ekstraksi yang terjadi sempurna. Kekurangan metode perkolasi yaitu, (1) membutuhkan banyak pelarut serta waktu dan (2) pelarut sulit menjangkau area sampel apabila sampel tidak homogen (Marjoni, 2016).

4. Refluks

Refluks merupakan ekstraksi menggunakan pelarut dengan suhu titik didihnya selama waktu tertentu. Proses ekstraksi menggunakan metode refluks perlu dilakukan pengulangan 3-6 kali untuk mendapatkan ekstrak yang sempurna (Hanani, 2015).

5. Soxhletasi

Soxhletasi merupakan metode ekstraksi menggunakan pelarut yang bersifat volatil dan dapat melarutkan zat atau senyawa kimia dalam simplisia dengan ekstraksi berulang. Pelarut yang menguap akan memasuki labu pendingin, sehingga hasil kondensasi akan terjatuh pada simplisia dan ekstraksi akan terus berlangsung. Kelebihan metode soxhletasi yaitu, (1) sampel yang diekstraksi secara berulang menghasilkan hasil yang sempurna, (2) penggunaan pelarut yang lebih sedikit dibandingkan dengan metode perkolasi dan (3) destilasi serta lebih efisien waktu. Kekurangan metode soxhletasi yaitu, (1) tidak untuk bahan alam yang mudah rusak dengan pemanasan, (2) perlu dilakukannya identifikasi setelah ekstraksi dan (3) tidak baik digunakan untuk ekstraksi skala besar menggunakan pelarut dengan titik didih tinggi (metanol atau air) (Hanani, 2015; Marjoni, 2016).

6. Destilasi

Destilasi merupakan ekstraksi dengan pemisahan berdasarkan perbedaan titik didihnya. Zat atau senyawa dengan titik didih lebih rendah akan menguap lebih dulu. Titik didih menggunakan metode destilasi berkisar pada suhu 40-150°C. Penggunaan suhu > 150°C dapat menyebabkan banyak substrat yang terurai selama proses ekstraksi menggunakan metode destilasi. Penggunaan suhu < 40°C menyebabkan kehilangan substrat selama proses ekstraksi (Marjoni, 2016).

2.5. Krim

2.5.1. Definisi Krim

Krim merupakan salah satu bentuk sediaan semisolid yang mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai (Depkes RI, 2020). Sediaan krim ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit dan dapat digunakan untuk vaginal serta rektal. Krim umumnya memiliki konsistensi yang lebih ringan dan kurang kental daripada salep, mudah menyebar di kulit sehingga mudah digunakan, mudah dibersihkan karena sifatnya tidak berminyak dan lebih cepat menyerap ke dalam kulit. Kestabilan sediaan krim dapat rusak bila campuran atau komposisi sediaan krim terganggu oleh adanya perubahan suhu serta

adanya perubahan fase yang berlebihan atau zat pengemulsinya yang tidak tercampur homogen (Elmitra, 2017).

2.5.2. Bahan-Bahan Sediaan Krim

Sediaan krim tersusun dari bahan-bahan sebagai berikut:

1. Formula Dasar Sediaan Krim

a. Fase Minyak

Komponen atau bahan yang bersifat larut dalam minyak dan bersifat asam. Contohnya seperti asam stearate, paraffin cair, paraffin solidum, adepslanae, minyak lemak, vaselin, setil alcohol dan cera alba.

b. Fase Air

Komponen atau bahan yang bersifat larut dalam air dan bersifat basa. Contohnya seperti, trietanolamin (TEA), propilenglikol, polietilenglikol, gliserin, surfaktan (natrium lauril sulfat, tween dan span).

2. Bahan Penyusun Sediaan Krim

a. Zat aktif

b. Fase Minyak

c. Fase Air

d. Pengemulsi

3. Bahan Tambahan Sediaan Krim

a. Pengawet

Penggunaan pengawet pada krim bertujuan untuk mencegah adanya mikroorganisme sehingga kestabilan krim tetap terjaga. Pengawet yang umumnya digunakan yaitu, metil paraben konsentrasi 0,12%-0,18% dan propil paraben konsentrasi 0,02%-0,05%.

b. Pendapar atau *buffer*

Pendapar digunakan untuk mempertahankan pH sediaan krim, karena perubahan pH dapat mempengaruhi mutu sediaan. Perubahan pH dapat terjadi karena adanya pengaruh penyimpanan sediaan dan perubahan zat aktif sediaan krim.

c. Pelembab atau *humectan*

Pelembab pada sediaan krim bertujuan untuk meningkatkan hidrasi pada kulit, sehingga jaringan pada kulit menjadi lunak dan mengembang yang menyebabkan penyerapan zat menjadi lebih efektif.

d. *Sequestering*

Sequestering atau pengkompleks pada sediaan krim bertujuan untuk menjaga sediaan selama proses pembuatan atau penyimpanan, beberapa contoh *sequestering* yang dapat digunakan yaitu EDTA dan sitrat.

e. Antioksidan

Penggunaan antioksidan pada sediaan krim bertujuan untuk mencegah oksidasi pada sediaan. Oksidasi umumnya ditandai dengan bau tengik yang disebabkan oleh cahaya. Sitrat, tartrat dan EDTA merupakan beberapa contoh zat antioksidan yang dapat digunakan.

f. Peningkat penetrasi

Zat peningkat penetrasi pada sediaan krim bertujuan untuk meningkatkan jumlah zat yang diserap oleh kulit.

(Elmitra, 2017)

2.5.3. Penggolongan Krim

Sediaan krim digolongkan dalam 2 tipe yaitu minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M).

1. Tipe Minyak Dalam Air (M/A)

Tipe krim minyak dalam air (M/A) merupakan sediaan yang ditujukan untuk membersihkan dan melembabkan. Pada saat diaplikasikan, krim tipe minyak dalam air (M/A) tidak akan meninggalkan sisa atau bekas pada kulit. Krim hidrofilik merupakan contoh sediaan krim tipe minyak dalam air (M/A). Krim tipe minyak dalam air (M/A) lebih mudah dihilangkan dibandingkan dengan krim tipe air dalam minyak (A/M). Hal ini dikarenakan krim tipe air dalam minyak (A/M) memiliki fase eksternal yang tidak berair (Elmitra, 2017; V.Allen & Ansel, 2014)

2. Tipe Air Dalam Minyak (A/M)

Tipe krim air dalam minyak (A/M) membutuhkan emulgator yang berbeda-beda dan jika penggunaan emulgator yang tidak tepat dapat menyebabkan terjadinya pembalikan fase. Krim air dalam minyak (A/M) tersusun atas zat pengemulsi seperti adeps lanae dan asam lemak. Krim dingin (*cold cream*) merupakan contoh sediaan krim tipe air dalam minyak (A/M) (Elmitra, 2017; V.Allen & Ansel, 2014)

2.5.4. Persyaratan Krim

Menurut (Elmitra, 2017) sediaan krim yang ditujukan untuk penggunaan luar, memiliki persyaratan sebagai berikut:

1. Stabil
Sediaan krim harus bebas dari ketidaksesuaian lingkungan di sekitar dan harus tetap stabil pada suhu kamar.
2. Lunak
Semua komponen atau bahan dalam keadaan lunak dan homogen.
3. Mudah digunakan
Sediaan krim tipe emulsi merupakan sediaan krim yang mudah digunakan dan dihilangkan dari kulit.
4. Terdistribusi merata
Zat aktif dan bahan tambahan harus terdispersi secara merata.

2.6. Monografi Bahan

Monografi bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan krim antiinflamasi pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Asam stearat

Asam stearat pada sediaan topikal dapat digunakan sebagai agen pengemulsi dan *solubilizing* agen. Penambahan trietanolamin dapat menetralkan asam stearat dan umumnya digunakan dalam pembuatan krim. Asam stearat berbentuk padatan kristal berwarna putih dan sedikit mengkilap, memiliki titik leleh 69-70°C, larut dalam propilenglikol dan tidak larut dalam air. Rentang konsentrasi penggunaan asam stearat yaitu 1-20% pada sediaan topikal seperti salep dan krim.

2. Setil alkohol

Setil alkohol digunakan sebagai emolien, agen pengemulsi dan memiliki sifat untuk menyerap air, sehingga pemilihan setil alkohol dalam pembuatan sediaan krim, salep dan *lotion* dipilih karena dapat meningkatkan stabilitas dan memperbaiki tekstur dari sediaan topikal. Penggunaan setil alkohol dengan zat pengemulsi yang larut dalam air dapat meningkatkan stabilitas emulsi minyak dalam air (M/A). Konsentrasi penggunaan setil alkohol sebagai emolien dan sebagai agen pengemulsi yaitu 2-5% serta konsentrasi 2-10% penggunaan setil alkohol sebagai agen pematat (*stiffening agent*).

3. Propil paraben

Propil paraben digunakan sebagai pengawet pada kosmetik, makanan dan formulasi farmasetika. Propil paraben berbentuk serbuk putih, tidak berbau dan konsentrasi penggunaan propil paraben pada sediaan topikal yaitu pada rentang konsentrasi 0,01-0,6%.

4. Metil paraben

Metil paraben digunakan sebagai pengawet pada kosmetik, makanan dan formulasi farmasetika. Penggunaan metil paraben sebagai pengawet dapat digunakan kombinasi dengan paraben lainnya. Metil paraben merupakan serbuk kristal putih, tidak berbau, memiliki sedikit rasa terbakar dan konsentrasi penggunaan metil paraben pada sediaan topikal yaitu pada rentang konsentrasi 0,02-0,3%

5. Trietanolamin (TEA)

Trietanolamin berfungsi sebagai agen pengemulsi dan *alkalizing* agen pada sediaan topikal. Trietanolamin merupakan cairan jernih kental dan memiliki sedikit bau amonia. Pencampuran trietanolamin dengan asam lemak seperti asam stearat akan menghasilkan emulsi minyak dalam air (M/A) yang halus dan stabil. Penyimpanan trietanolamin disimpan pada wadah kedap udara, ditempatkan pada tempat yang sejuk dan kering.

6. Gliserin

Gliserin dalam sediaan topikal memiliki fungsi sebagai humektan, emolien dan kosolven. Gliserin merupakan cairan jernih kental, tidak berbau dan

bersifat higroskopis. Konsentrasi penggunaan gliserin pada sediaan topikal sebagai emolien yaitu 30% dan sebagai humektan $\leq 30\%$.

(Rowe *et al.*, 2009)

2.7. Karagenan

Karagenan merupakan polisakarida dalam rumput laut merah atau ganggang laut. Karagenan pada rumput laut berperan sebagai struktur hidrofilik untuk mengakomodasi tekanan arus dan gelombang dalam air. Pada bidang farmasi khususnya formulasi farmasetik dan kosmetik, karagenan digunakan sebagai penstabil dalam sistem dispersi, pengatur viskositas dan sebagai pembentuk gel. Selain itu, karagenan digunakan dalam pembuatan antibiotik semi sintetik dan sebagai induktor inflamasi (Prihastuti & Abdassah, 2019). Kelarutan karagenan dipengaruhi oleh bentuk garam gugus ester sulfatnya. Karagenan larut dalam air panas, namun penggunaan air dingin hanya melarutkan lambda karagenan dan garam natrium pada kappa dan iota karagenan.

Tabel 2. 1 Kelarutan Karagenan

| Kelarutan | Lambda | Iota | Kappa |
|---------------|--------|--------------------------------|--------------------------------|
| Air 20°C | Larut | Hanya garam natrium yang larut | Hanya garam natrium yang larut |
| Air 80°C | Larut | Larut | Larut |
| Larutan garam | Larut | Larut | Tidak larut |

(Ali & Ahmed, 2019; Rowe *et al.*, 2009)

Mekanisme kerja karagenan hingga menyebabkan inflamasi terdiri dari dua fase. Fase awal yaitu pelepasan histamin, serotonin dan bradikinin yang dapat berlangsung selama 30-120 menit. Fase akhir yaitu pelepasan prostaglandin yang berlangsung selama 150-240 menit, edema akan berkembang dan bertahan pada volume maksimal sekitar 6 jam setelah diinduksi (de Siqueira Patriota *et al.*, 2022; Dermiati *et al.*, 2018). Penginduksian karagenan dengan konsentrasi 1% dipilih, karena pembengkakan yang disebabkan oleh karagenan relatif singkat yaitu 3-6 jam. Pembengkakan akan berkurang dalam waktu 1-2 hari setelah penginduksian dan tidak meninggalkan bekas (Moektiwardoyo *et al.*, 2019). Pemilihan karagenan sebagai penginduksi inflamasi yaitu karena karagenan tidak menyebabkan

kerusakan jaringan dan karagenan meningkatkan kepekaan respon terhadap obat antiinflamasi (Dermiati *et al.*, 2018).

2.8. Natrium Diklofenak



Sumber: Depkes (2020, Gambar 2.2)

Gambar 2. 2 Struktur Natrium Diklofenak

| | |
|---------------|--|
| Rumus molekul | : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ |
| Berat molekul | : 318,13 |
| Pemerian | : Serbuk kristal berwarna putih hingga agak kuning dan sedikit higroskopis |
| Kelarutan | : Larut dalam air, alkohol, sedikit larut dalam aseton dan mudah larut dalam metil alkohol |

(Depkes RI, 2020)

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi golongan nonsteroid (NSAID). Indikasi penggunaan natrium diklofenak yaitu sebagai antipiretik, analgesik dan antiinflamasi. Aktivitas COX-1 dan COX-2 yang mensintesis prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan akan dihambat oleh natrium diklofenak. Proses penghambatan oleh natrium diklofenak ini akan mencegah asam arakidonat berikatan dengan COX-1 dan COX-2 (Alfaro & Davis, 2023). Natrium diklofenak memiliki onset 30 menit dan durasi kerja natrium diklofenak sekitar 5 jam. Efek samping penggunaan natrium diklofenak, yaitu menyebabkan ruam, pruritus, eritema dan iritasi lokal (Berry, 2007; Lacy, 2009; NHS, 2021).

2.9. Mencit (*Mus musculus*) Jantan

Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan pengerat yang mudah dipelihara dan dapat berkembangbiak dengan cepat. Persentase studi penggunaan hewan coba mencit sebagai model laboratorium adalah sebanyak 40%. Hal ini berkaitan dengan bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi dan histopatologi. Mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium karena memiliki kelebihan seperti siklus hidup relatif pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, mudah ditangani, memiliki karakteristik reproduksinya mirip dengan hewan mamalia lain, struktur anatomi, fisiologi serta genetik yang mirip dengan manusia (Mutiarahmi *et al.*, 2021).



Sumber: Janvier Labs (2022, Gambar 2.3)

Gambar 2. 3 Mencit (*Mus musculus*) Jantan

2.10. Pletismometer

Pletismometer merupakan salah satu alat yang digunakan untuk mengukur volume edema pada hewan coba (Aji, 2018). Pletismometer bekerja dengan berdasarkan hukum *Archimedes*, yaitu benda yang dimasukkan dalam zat cair akan mengakibatkan adanya tekanan atau gaya ke atas sesuai dengan volume yang dipindahkan (Arfan & Wijayahadi, 2016). Ketika kaki hewan coba dimasukkan dalam bejana, pletismometer akan mulai mengukur volume edema pada kaki hewan coba berdasarkan perpindahan zat cairnya. Zat cair yang digunakan pada pletismometer umumnya menggunakan air raksa atau air (Aji, 2018). Ketika pengukuran volume edema menggunakan pletismometer perlu memperhatikan beberapa hal yaitu, volume zat cair yang digunakan harus sama tiap akan melakukan pengukuran, penanda pada kaki hewan coba harus jelas dan kaki hewan

coba harus tercelup dengan baik sampai batas yang telah ditentukan (Sentat & Handayani, 2018).



Sumber: Ugo Basile (2018, Gambar 2.4)

Gambar 2. 4 Pletismometer

2.11. Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS)

Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS) merupakan salah satu teknik pemisahan kromatografi yang menggunakan kromatografi gas untuk memisahkan zat ataupun senyawa. Kromatografi gas (*gas chromatography*) dapat memisahkan senyawa yang bersifat volatil dan senyawa-senyawa yang mirip dalam waktu yang singkat. Spektroskopi massa (*mass spectrometry*) merupakan detektor untuk mendeteksi atau membaca senyawa uji pada kromatografi gas (Hotmian *et al.*, 2021; Wonorahardjo, 2021). Pemisahan menggunakan kromatografi gas dimulai dengan penguapan analit pada sampel, kemudian dibawa oleh fase gerak bermigrasi melalui fase diam pada kolom dan akan terus mengalir karena terdapat tekanan yang berbeda antara *inlet system* dan *outlet system*. Molekul yang terpisah akan terelusi dan dideteksi oleh detektor. (Leba, 2017; Wonorahardjo, 2021). Fase gerak pada kromatografi gas berupa gas inert seperti, nitrogen, hidrogen, helium atau argon. (Wonorahardjo, 2021).

Komponen-komponen yang terdapat pada kromatografi gas menurut (Rubiyanto, 2016), yaitu gas pembawa, sistem penyuntikan (injeksi sampel), kolom, oven, detektor dan sistem pengolahan data.

1. Gas pembawa

Syarat gas pembawa pada pemisahan menggunakan kromatografi gas yaitu gas pembawa bersifat inert, murni, mudah didapatkan serta murah dan pemilihan gas pembawa bergantung pada jenis dektektor.

2. Sistem penyuntikan (injeksi sampel)

Injektor pada kromatografi gas berfungsi untuk mengubah sampel menjadi bentuk uap atau gas.

3. Kolom

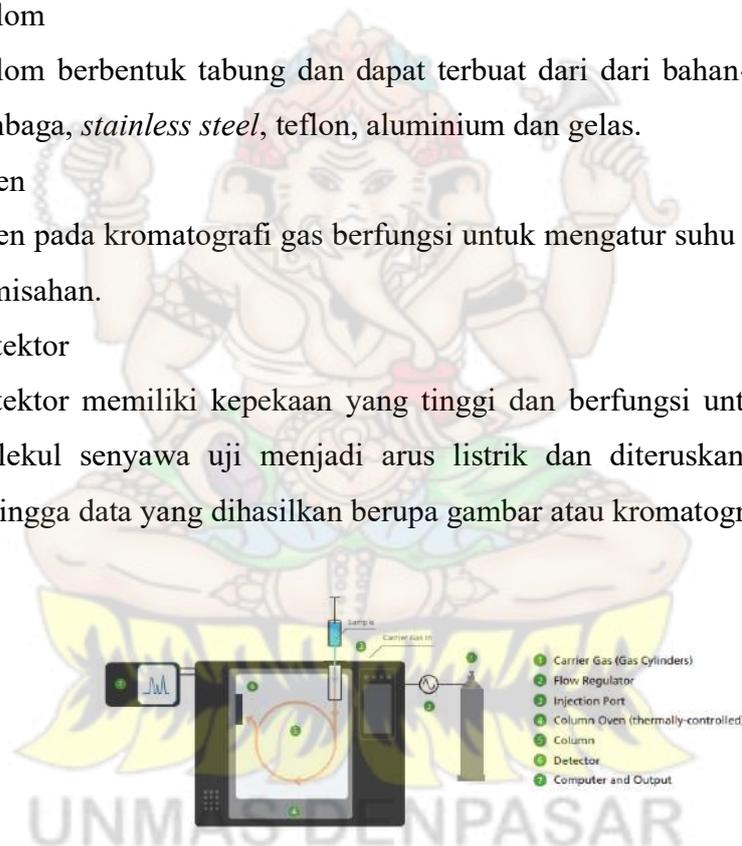
Kolom berbentuk tabung dan dapat terbuat dari dari bahan-bahan seperti tembaga, *stainless steel*, teflon, aluminium dan gelas.

4. Oven

Oven pada kromatografi gas berfungsi untuk mengatur suhu selama proses pemisahan.

5. Detektor

Detektor memiliki kepekaan yang tinggi dan berfungsi untuk mengubah molekul senyawa uji menjadi arus listrik dan diteruskan ke *recorder*, sehingga data yang dihasilkan berupa gambar atau kromatogram.



Sumber: Shimadzu (2011, Gambar 2.5)

Gambar 2. 5 Instrumen GC-MS

2.12. Analisis Data

Analisis data merupakan usaha atau upaya mencari, menemukan dan menyusun data secara sistematis (Ahmad & Muslimah, 2021; Rijali, 2019). Analisis data statistik telah banyak digunakan dalam berbagai riset pemasaran, pengendalian, perbaikan mutu dan riset-riset sains. Statistika dapat dibedakan menjadi statistik parametrik dan nonparametrik. Statistik parametrik merupakan

pengujian untuk membuktikan data yang terdistribusi normal atau tidak, bila data yang didapatkan tidak terdistribusi normal maka statistik parametrik tidak dapat digunakan. Statistik nonparametrik digunakan untuk skala pengukuran variabel kategorik (nominal atau ordinal). Bila data tidak memenuhi syarat untuk dilakukan pengujian parametrik maka alternatif yang dapat dilakukan dengan uji nonparametrik (Quraisy, 2022).

2.12.1. Uji *Shapiro Wilk*

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui sebaran (distribusi) data normal atau tidak (Ismail, 2022). Uji normalitas untuk data yang memiliki sampel sedikit tidak lebih dari 50 dilakukan menggunakan uji *shapiro wilk* (Suardi, 2019). Data dikatakan terdistribusi normal bila nilai sig > 0,05 dan tidak terdistribusi normal bila nilai sig < 0,05 (Ismail, 2022; Suardi, 2019).

2.12.2. Uji *One Way ANOVA*

Uji *One Way ANOVA* bertujuan untuk menguji perbedaan rata-rata pada dua kelompok atau lebih (Muhson, 2016). *One Way ANOVA* merupakan uji yang dipercaya paling akurat dalam membuktikan maupun menolak hipotesis secara analisa statistik (Fajrin *et al.*, 2016).

2.12.3. Uji *Post Hoc Tukey*

Uji *post hoc tukey* merupakan uji statistik yang digunakan untuk menentukan hubungan apakah antara 2 atau lebih data berbeda signifikan secara statistik. Uji *tukey* membandingkan perbedaan antara rata-rata dengan mengambil nilai absolut dari perbedaan antara pasangan rata-rata dan membandingnya dengan kesalahan standar rata-rata. Uji *tukey* digunakan dalam ANOVA untuk membuktikan kepercayaan interval (Nanda *et al.*, 2021).

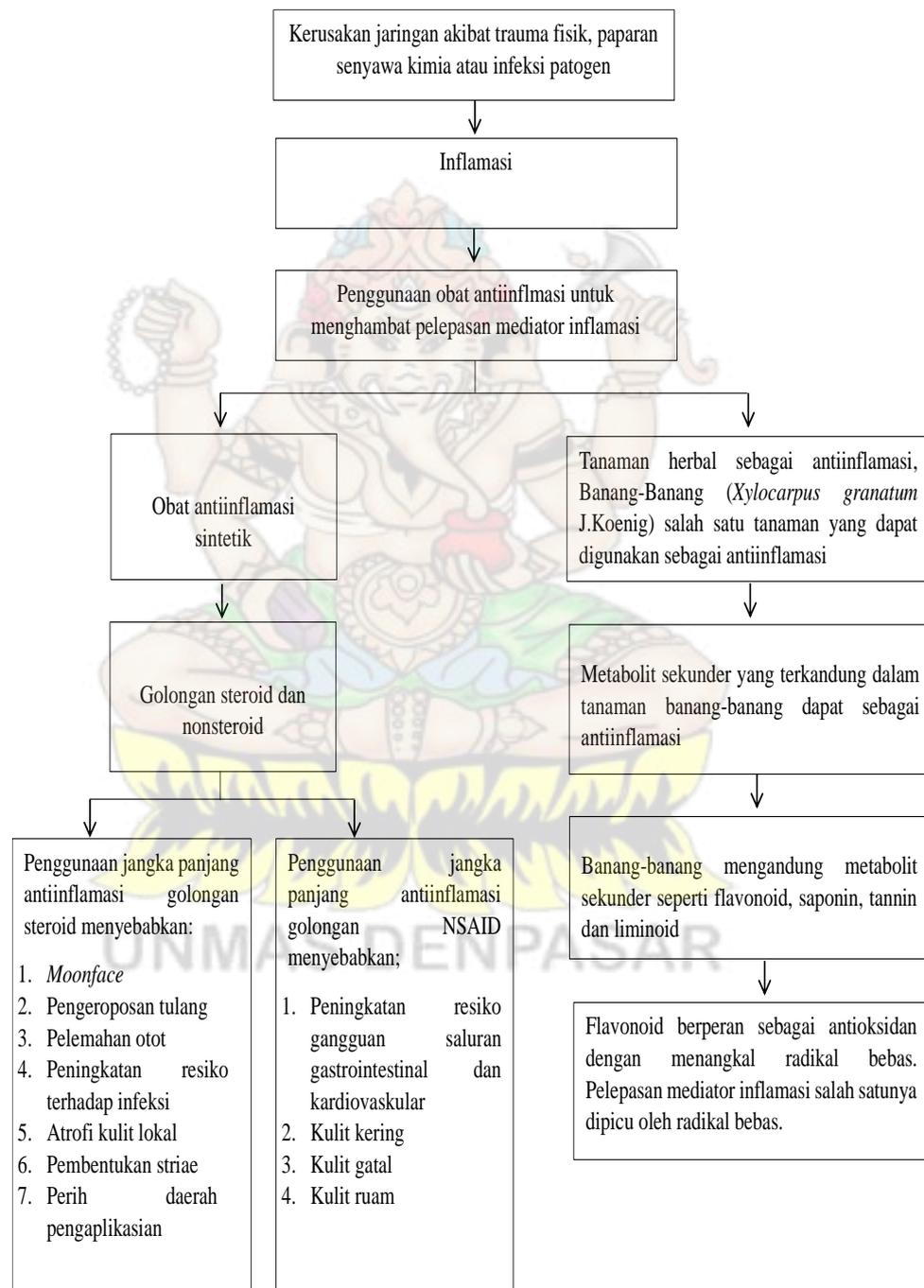
2.12.4. Uji *Kruskal-Wallis*

Uji *kruskal-wallis* dikenalkan oleh W.H Kruskal dan Wallis pada tahun 1952 (Quraisy & Hasni, 2021). Uji *kruskal-wallis* merupakan salah satu uji nonparametrik yang bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok variabel bebas dengan variabel tergantung (Jamco & Balami, 2022). Asumsi yang digunakan untuk pemilihan uji *kruskal-wallis* diantaranya, (1) data merupakan sampel acak, (2) skala data yang digunakan skala

ordinal, (3) sampel tidak saling mempengaruhi dan (4) variabel acak kontinyu (Quraisy & Hasni, 2021).

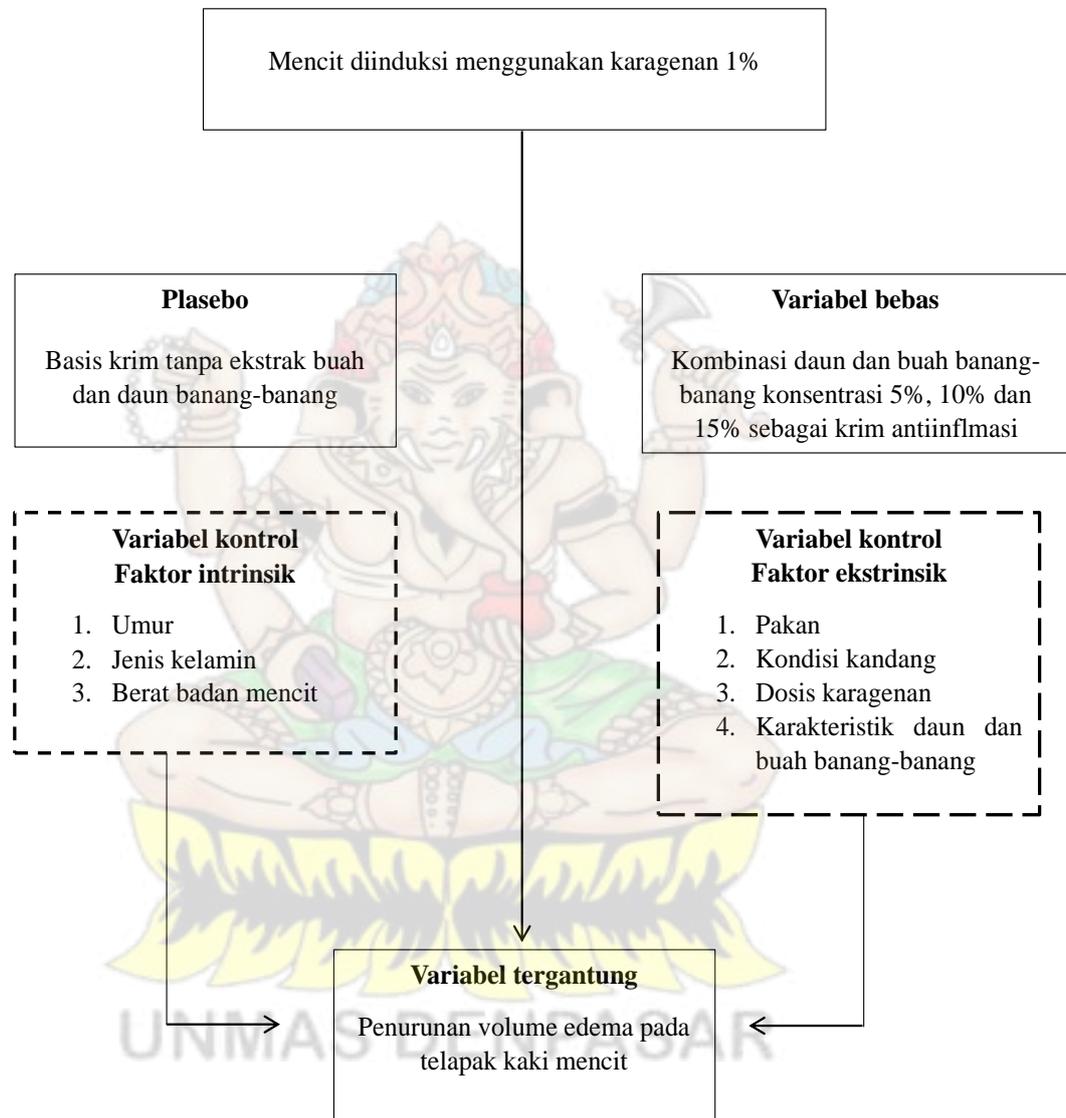
2.13. Kerangka Konseptual

2.13.1. Kerangka Teori



Gambar 2. 6 Kerangka Teori

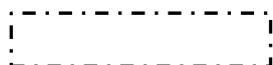
2.13.2. Kerangka Konseptual



Keterangan:



: Dianalisis saat penelitian



: Dikendalikan pada saat rancangan penelitian

Gambar 2. 7 Kerangka Konseptual

2.14. Hipotesis

1. Kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) sebagai krim antiinflamasi diduga berpengaruh dalam mengurangi volume edema pada telapak kaki mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1% dibandingkan dengan kontrol negatif.
2. Kombinasi ekstrak buah dan daun banang-banang (*Xylocarpus granatum* J. Koenig) konsentrasi 5%, 10% dan 15% pada sediaan krim diduga efektif dalam mengurangi volume edema pada telapak kaki mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1% dibandingkan dengan kontrol negatif.

