

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi merupakan respon biologis yang kompleks dari jaringan vaskuler terhadap rangsangan berbahaya seperti iritasi, patogen, atau sel/jaringan yang rusak (Pratiwi, Ferlino & Robiyanto 2018). Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau menghancurkan organisme penginvansi, menghilangkan iritan, dan persiapan tahapan untuk perbaikan jaringan (Harvey & Champe 2014). Adanya proses inflamasi ditandai dengan ciri yang khas, yaitu timbulnya warna kemerahan, pembengkakan di daerah peradangan, rasa panas, dan timbulnya rasa nyeri (Corwin 2008).

Salah satu golongan obat yang direkomendasikan sebagai antiinflamasi adalah *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). NSAIDs mampu memberikan efek antiinflamasi yang cepat, namun memiliki risiko efek samping baik pada penggunaan jangka pendek maupun jangka panjang. Pada pemberian oral NSAIDs dapat menimbulkan gangguan pada saluran cerna, gangguan pada sistem kardiovaskuler, dan gangguan fungsi ginjal. Penggunaan NSAIDs secara topikal dapat menyebabkan reaksi yang tidak diinginkan pada kulit, seperti iritasi pada kulit (Badriyya *et al.* 2020; Klinge & Gregory 2013; Kuropakornpong *et al.* 2020).

Pada saat ini masyarakat lebih banyak tertarik menggunakan tanaman untuk mengatasi inflamasi. Pemanfaatan tanaman sebagai antiinflamasi menjadi salah satu alternatif terapi dengan efek samping yang relatif kecil (Badriyya *et al.* 2020; Kuropakornpong *et al.* 2020). Salah satu tanaman di Indonesia, khususnya di Bali, yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi adalah tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.).

Sebuah *review* tentang etnofarmakologi, morfologi, fitokimia, farmakologi dan toksikologi dari tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) menyebutkan bahwa tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) memiliki efek antiinflamasi (Bihani 2020).

Bagian tanaman yang mengandung senyawa metabolit sekunder yang memiliki efek antiinflamasi yakni bagian daun dan kulit batang. Penelitian pada bagian kulit batang tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) sebagai antiinflamasi telah banyak dilakukan. Namun, penelitian pada bagian daun dari tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) masih sangat jarang dilakukan (Bihani 2020).

Penelitian Safriani, Aulia & Ema (2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Untuk pemberian secara oral ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) dosis 166,6 mg/kgBB, 222,2 mg/kgBB dan 277,7 mg/kgBB dapat menurunkan volume edema pada telapak kaki tikus. Ekstrak etanol daun kamboja yang memiliki efek paling baik sebagai antiinflamasi pada dosis 277,7 mg/kgBB. Namun sampai saat ini belum ada penelitian ekstrak etanol daun tanaman kamboja dalam sediaan dan dalam dosis topikal, sehingga dilakukan pengujian aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun tanaman kamboja secara topikal dengan konsentrasi 2,5%, 5% dan 10% sebagai penelitian pendahuluan.

Daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) mengandung sterols, flavanoid, alkaloid, saponin, protein, karbohidrat, minyak atsiri dan tanin. Analisis fitokimia menunjukkan bahwa persentase metabolit tertinggi pada daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) yaitu flavonoid, jenis kuersetin (Dhanapal, Samuel & Muddukrishniah 2018). Flavanoid mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan menghambat beberapa enzim seperti aldose reduktase, *xanthine* oksidase, *phosphodiesterasem* Ca^{2+} ATPase, *lipoxigenase* dan siklooksigenase (Safriani, Aulia & Ema 2018).

Penelitian menggunakan ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) telah menunjukkan aktivitas. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian untuk menguji aktivitas ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) dalam bentuk sediaan krim. Krim umumnya mudah menyebar rata dan mudah

dibersihkan serta nyaman pada saat dipakai dibandingkan dengan sediaan salep (Indrawati, Rahmi & Winda 2013).

Krim juga banyak mengandung air yang dapat memberikan rasa dingin sehingga dapat mengurangi panas pada daerah terjadinya radang (Indrawati, Rahmi & Winda 2013). Dalam penelitian ini dibuat krim tipe m/a karena mudah dicuci dengan air jika digunakan pada kulit maka akan terjadi penguapan dan peningkatan konsentrasi dari suatu obat yang larut dalam air sehingga mendorong penyerapannya ke dalam jaringan kulit (Tiayu 2009).

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan pengujian aktivitas antiinflamasi krim ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) dengan menggunakan metode paw edema pada mencit yang diinduksi karagenan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka dapat dirumuskan rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu: “Apakah krim ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) dengan konsentrasi ekstrak 2,5%, 5% dan 10% memiliki aktivitas antiinflamasi pada mencit yang diinduksi karagenan?”.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dari krim ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) dengan konsentrasi ekstrak 2,5%, 5% dan 10% pada mencit yang diinduksi karagenan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teori

Luaran yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan tambahan pengetahuan mengenai khasiat krim ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) sebagai antiinflamasi.

1.4.2 Manfaat praktis

Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dalam pemanfaatan daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) sebagai alternatif pengobatan inflamasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Tanaman Kamboja (*Plumeria rubra* L.)



Sumber: Ahaotu et al. 2020

Gambar 2.1 Tanaman Kamboja (*Plumeria rubra* L.)

Plumeria merupakan genus pohon dan semak laticiferous. *Plumeria rubra* biasanya ditanam untuk bunga hias. *Plumeria rubra* adalah pohon kecil dengan tinggi 3,5-6,0 m, daun lanset sampai lonjong-panjang. Bunga sangat wangi, umumnya merah jambu atau ungu tengah yang kaya dengan warna kuning. Benang sari dekat dasar tabung. Biji lonjong atau lanset (Prusti & Behera 2007). Kanopi yang lebar dan biasanya berkepala bundar dan seluas pohonnya (Aguoru, Abah & Olasan 2015).

2.1.1 Klasifikasi tanaman kamboja

Klasifikasi tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) adalah:

1. Kingdom: *Plantae* (tumbuhan)
2. Subkingdom: *Tracheobionta* (tumbuhan berpembuluh)
3. Superdivisi: *Spermatophyta* (menghasilkan biji)
4. Divisi: *Magnoliophyta* (tumbuhan berbunga)
5. Kelas: *Magnoliopsida* (berkeping dua/dikotil)
6. Sub kelas: *Asteridae*

7. Ordo: *Gentiales*
8. Suku: *Apocynaceae*
9. Marga: *Plumeria*
10. Nama latin: *Plumaria rubra* L.

2.1.2 Manfaat tanaman kamboja

Manfaat tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) yaitu sebagai *anxiolytic* (Chatterjee *et al.* 2012), antibakteri (Baghel *et al.* 2015), antioksidan (Hafizur *et al.* 2014), hepatoprotektif (Dabhadkar *et al.* 2013), antifertilitas (Ramproshad *et al.* 2012), antivirus (Tan *et al.* 1991), antiinflamasi dan antioksidan (Kalam *et al.* 2013), antelmintik (Kumar, Cotran & Robbins 2013).

2.1.3 Kandungan tanaman kamboja

Ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) mengandung sterols, flavanoid, alkaloid, saponin, protein, karbohidrat, minyak atsiri dan tannin (Dhanapal, Samuel & Muddukrishniah 2018). Ekstrak etil asetat daun kamboja (*Plumeria rubra* L.) mengandung alkaloid, tannin, balsam, *cardiac glycoside*, fenol, terpen dan steroid. Ekstrak etil asetat kulit batang kamboja (*Plumeria rubra* L.) mengandung alkaloid, *cardiac glycoside*, resin, terpen dan steroid (Emmanuel, Kagoro & Wapwera 2019).

2.2 Ekstraksi

Ekstraksi secara umum merupakan suatu proses pemisahan zat aktif dari suatu padatan ataupun cairan dengan bantuan pelarut. Ekstraksi merupakan kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair (Sudradjat 2016). Adapun prinsip dari ekstraksi yaitu adanya perpindahan massa komponen zat dalam pelarut. Perpindahan zat terjadi pada lapisan antar muka, yang akan berdifusi masuk ke dalam pelarut (Sitepu 2010).

Maserasi merupakan metode ekstraksi dengan proses perendaman bahan dengan pelarut yang sesuai dengan senyawa aktif yang akan diambil dengan pemanasan rendah atau tanpa adanya proses pemanasan. Faktor-faktor yang mempengaruhi ekstraksi antara lain waktu, suhu, jenis pelarut, perbandingan bahan dan pelarut, dan ukuran partikel. Ekstraksi dengan metode maserasi memiliki kelebihan yaitu terjaminnya zat aktif yang diekstrak tidak akan rusak (Pratiwi 2010).

Pada saat proses perendaman bahan, pelarut akan masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan di luar sel. Larutan yang konsentrasinya tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh pelarut dengan konsentrasi rendah (proses difusi). Peristiwa tersebut berlangsung sampai terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel (Nurasia, Hasrianti & Nururrahmah 2016).

Ekstraksi pada penelitian ini menggunakan pelarut etanol 96% karena etanol merupakan pelarut universal yang dapat menyari senyawa polar, semi polar dan non polar (Poelengan *et al.* 2007). Pelarut etanol 96 % adalah pelarut yang mudah menguap sehingga baik digunakan sebagai pelarut ekstrak. Pelarut etanol mempunyai titik didih yang rendah, cenderung aman, tidak beracun dan berbahaya (Munawarah & Handayani 2010).

2.3 Krim

Menurut Farmakope Indonesia VI (2020) krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Krim umumnya mudah menyebar rata dan mudah dibersihkan serta nyaman pada saat dipakai dibandingkan dengan sediaan salep. Selain itu, krim juga banyak mengandung air yang dapat memberikan rasa dingin sehingga dapat mengurangi panas pada daerah terjadinya radang (Indrawati, Rahmi & Winda 2013).

Ada dua tipe krim yaitu, krim tipe minyak air (m/a) dan krim tipe air minyak (a/m). Untuk krim tipe a/m digunakan sabun polivalen, span, adeps lanae, kolesterol, dan cera. Sedangkan untuk krim tipe m/a (*vanishing cream*) digunakan sabun monovalen seperti, trietanolamin (TEA), natrium laurilsulfat, kuning telur, gelatinum, caseinum, CMC, dan emulgidum (Murtini 2016). Krim tipe m/a mudah dicuci dengan air, jika digunakan pada kulit maka akan terjadi penguapan dan peningkatan konsentrasi dari suatu obat yang larut dalam air sehingga mendorong penyerapannya ke dalam jaringan kulit (Tiayu 2009).

2.4 Monografi Bahan Formulasi Krim

1. Asam stearat

Asam stearate (*stearic acid*) merupakan kristal padat atau bubuk putih atau putih kekuningan; berbau lemah. Kelarutan: larut dalam 1 dalam 5 bagian benzene; 1 dalam 6 bagian karbon tetraklorida; 1 dalam 2 bagian kloroform; 1 dalam 15 bagian etanol; 1 dalam 3 bagian eter; praktis tidak larut dalam air. Asam stearate berfungsi sebagai agen pengemulsi, zat pelarut, pelumas tablet dan kapsul. Konsentrasi asam stearate untuk sediaan salep dan krim yaitu 1-20% (Rowe, Paul & Marian 2009).

2. Gliserin

Gliserin (gliserol) merupakan cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak), bersifat higroskopik; larutan netral terhadap lakmus. Gliserin memiliki rumus molekul $C_3H_8O_3$ dan berat molekul 92,09 g/mol. Kelarutan gliserin yaitu dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak, dan dalam minyak menguap (KemenKes RI 2020).

Gliserin higroskopis dan gliserin murni tidak rentan terhadap oksidasi oleh suasana di bawah kondisi penyimpanan biasa, tetapi dapat terurai pada pemanasan dengan evolusi beracun acrolein. Campuran gliserin dengan air, etanol (95%), dan propilen glikol kimiawi stabil (Rowe, Paul & Marian 2009).

Gliserin dapat meledak jika dicampur dengan pengoksidasi kuat seperti kromium trioksida, potassium klorat atau kalium permanganat. Gliserin membentuk asam borat kompleks, asam gliceroborik, yang merupakan asam kuat daripada asam borat. Fungsi gliserin yaitu sebagai antimikroba < 20%, humektan \leq 30%, pembuat gel (pembawa aquades) 5-15%, emulien \leq 30% (Rowe, Paul & Marian 2009).

3. TEA

TEA (Trietanolamina) merupakan cairan kental; tidak berwarna hingga kuning pucat; bau lemah mirip amoniak; higroskopik. TEA memiliki rumus molekul $N(C_2H_4OH)_3$ dan berfungsi sebagai zat tambahan (agen pengemulsi). TEA mudah larut dalam air dan dalam etanol (95%) P; larut dalam klorofom P. Inkompatibilitas: dapat bereaksi dengan asam mineral membentuk garam kristal dan ester-ester. TEA akan bereaksi dengan tembaga membentuk garam-garam kompleks. Perubahan warna dan pengendapan dapat terjadi akibat adanya garam-garam logam. TEA juga dapat bereaksi dengan adanya pereaksi seperti thionyl klorida menggantikan grup hidroksi dengan halogen menghasilkan toksik seperti nitrogen mustard lainnya (Arthur 2000) (KemenKes RI 2020).

4. Metil paraben

Metil paraben (Nipagin; *Aseptofom M*; *CoSept M*; E218; *4-hydroxybenzoic acid methyl ester*; metagin; *Methyl Chemosept*; *methylis parahydroxybenzoas*; *methyl p-hydroxybenzoate*; *Methyl Parasept*; *SolbrolM*; *Tegosept M*; *Uniphen P-23*) merupakan hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur, putih; tidak berbau. Metil paraben memiliki rumus molekul $C_8H_8O_3$ dan titik leleh 125°C - 28°C . Metil paraben sukar larut dalam air, dalam benzen dan dalam karbon tetraklorida; mudah larut dalam etanol dan dalam eter (KemenKes RI 2020).

Metil paraben dan paraben lainnya sangat berkurang aktivitasnya dengan adanya surfaktan seperti polisorbat 80 sebagai akibat dari proses misel. Namun, propilen glikol telah terbukti mempotensiasi aktivitas antibakteri dari paraben lainnya di hadapan surfaktan nonionik dan mencegah interaksi antara metil paraben dan polisorbat 80 (Haley 2009). Metil paraben berfungsi sebagai pengawet/antimikroba. Konsentrasi metil paraben yang digunakan untuk sediaan topikal adalah 0,02-0,3% (Rowe, Paul & Marian 2009).

5. Propil paraben

Propil paraben (nipasol) merupakan serbuk putih atau hablur kecil; tidak berwarna. Propil paraben memiliki rumus molekul $C_{10}H_{12}O_3$, titik leleh $95^{\circ}C-98^{\circ}C$ dan berat molekul 180,20 g/mol. Propil paraben sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam air mendidih; mudah larut dalam etanol dan dalam eter (KemenKes RI 2020). Propil paraben berfungsi sebagai pengawet/antimikroba. Konsentrasi propil paraben yang digunakan untuk sediaan topikal adalah 0,02-0,3% (Rowe, Paul & Marian 2009).

6. Aquadest

Aquadest (aqua destilata; air suling) merupakan cairan jernih; tidak berwarna; tidak berbau; tidak mempunyai rasa. Aquadest memiliki rumus molekul H_2O , berat molekul 18,02 g/mol dan berfungsi sebagai pelarut (KemenKes RI 2020).

2.5 Inflamasi

Inflamasi merupakan respon pertahanan tubuh terhadap invasi benda asing, kerusakan jaringan atau keduanya. Inflamasi merupakan tindakan protektif yang berperan dalam melawan agen penyebab jejas sel. Inflamasi melakukan misi pertahanannya dengan cara melarutkan, menghancurkan, atau menetralkan agen patologis (Kumar, Cotran & Robbins 2013). Fenomena yang terjadi dalam proses inflamasi meliputi kerusakan mikrovaskular, meningkatnya permeabilitas kapiler dan migrasi leukosit menuju jaringan radang (Tanu *et al.* 2002).

Tanda-tanda dari proses inflamasi antara lain *rubor* (kemerahan), *kalor* (panas), *tumor* (bengkak), *dolor* (sakit), dan *functio laesa* (hilangnya fungsi) (Tanu *et al.* 2002). Inflamasi distimulasi oleh beberapa faktor kimia yang dilepaskan oleh sel untuk berperan sebagai mediator radang dalam sistem kekebalan tubuh yang berguna untuk melindungi jaringan sekitarnya. Adapun mediator-mediator tersebut diantaranya, histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan sitokin.

a. Histamin

Histamin merupakan mediator kimia utama inflamasi yang juga dilepaskan oleh basofil dan trombosit. Histamin merupakan amin yang terbentuk dari histidine oleh *histidine* dekarboksilase (Corwin 2008). Histamin dilepaskan dari sel mast dengan mekanisme eksositosis saat inflamasi atau reaksi alergi (Apriani 2011).

b. Serotonin

Serotonin menyebabkan kontraksi otot polos melalui reseptor 5-HT₂. Serotonin merupakan vasokonstriktor yang kuat, kecuali pada otot rangka dan jantung, karena pada daerah tersebut serotonin dapat melebarkan pembuluh darah (Katzung 2013).

c. Bradikinin

Bradikinin menyebabkan reaksi kemerahan, udem, panas lokal, nyeri, dan vasodilatasi yang hebat di dalam beberapa rangkaian vaskular, termasuk jantung, ginjal, otot rangka, usus, dan hepar. Dalam hal ini, bradikinin 10 kali lebih kuat dari pada histamin (Katzung. 2013).

d. Leukotrien

Leukotrien merupakan produk dari metabolisme asam arakhidonat melalui jalur lipoxygenase (LOX). Leukotrien merupakan produk akhir dari metabolisme arakhidonat acid pada jalur lipooksigenase. Leukotrien dapat meningkatkan permeabilitas kapiler serta adhesi leukosit pada pembuluh kapiler saat cedera atau infeksi (Corwin 2008).

e. Sitokin

Sitokin merupakan polipeptida pembawa pesan yang disekresi oleh sel tertentu seperti limfosit, makrofag, dan endotelium. Limfokin merupakan sitokin yang dikeluarkan limfosit, sedangkan monokin merupakan sitokin yang dikeluarkan monosit atau makrofag. Sitokin bekerja seperti hormon dengan memicu sel-sel lain pada sistem imun agar berproliferasi atau pertumbuhan sel secara cepat. Terdapat dua kategori sitokin, yaitu sitokin pro-inflamasi dan sitokin antiinflamasi (Bratawidjaya, Garna & Iris 2012).

Terjadinya inflamasi dimulai dari peningkatan permeabilas pembuluh darah, infiltrasi leukosit, diikuti oleh pembentukan granuloma dan perbaikan jaringan. Metabolit asam arakidonat, molekul adhesi, sitokin, kemokin, dan faktor pengaktif trombosit menyebabkan pelepasan mediator lain dan memulai kemotaksis. Produk mikroba dan protein inang seperti protein komplemen, kinin, dan sistem koagulasi mengaktifkan produksi inflamasi mediator. Inflamasi diaktifkan oleh elemen seluler melalui berbagai mediator biokimia seperti sitokin (misalnya, IL-1, IL-6, TNF- α), kinase (p38 kinase, JNKs, MAP kinase), faktor transkripsi (Nf- κ B) (Patil & Chadragouda 2017).

Tahap inflamasi yaitu terjadi vasodilatasi yang akan meningkatkan aliran darah dan peningkatan permeabilitas vaskuler, yang menyebabkan cairan kaya protein dan sel darah keluar ke jaringan ekstrasvaskuler (Kumar, Cotran & Robbins 2013).

Vasodilatasi yang terjadi pada reaksi vaskuler akan menyebabkan peningkatan aliran darah pada daerah yang cedera, sehingga akan memberi warna merah (ruobor) dan rasa panas (kalor). Sedangkan peningkatan permeabilitas kapiler akan meningkatkan cairan kaya protein yang harusnya berada di pembuluh darah keluar ke ekstrasvaskuler. Hal tersebut akan mengakibatkan tekanan osmotik cairan interstisium meningkat, sehingga lebih banyak air yang keluar dari darah ke dalam jaringan. Hasil akumulasi cairan ekstrasvaskuler yang terjadi akan menyebabkan edema jaringan (tumor) (Kumar, Cotran & Robbins 2013).

Saat proses inflamasi biasanya juga menimbulkan rasa nyeri (*dolor*) karena peregangan jaringan akibat timbulnya edema dan adanya pengeluaran mediator nyeri seperti prostaglandin, bradikinin, dan histamin yang dapat merangsang saraf perifer di sekitar jaringan yang mengalami inflamasi. Timbulnya edema dan rasa nyeri mengakibatkan keterbatasan gerak atau gangguan fungsi pada daerah sekitar inflamasi (*function laesa*) (Kumar, Cotran & Robbins 2013).

Inflamasi dapat dibedakan menjadi akut dan kronik. Inflamasi akut memiliki onset dan durasi lebih cepat. Inflamasi akut dapat terjadi beberapa menit hingga beberapa hari, ditandai dengan adanya cairan eksudasi protein plasma maupun akumulasi leukosit neutrofilik yang dominan (Kumar, Chand & Singh 2009). Inflamasi kronik memiliki durasi yang lebih lama (hari hingga tahun). Inflamasi kronis dapat bersifat berbahaya. Tipe dari inflamasi kronik ditentukan oleh peningkatan limfosit dan makrofag yang berhubungan dengan proliferasi vaskular dan fibrosis (Kumar, Chand & Singh 2009).

2.6 Obat Antiinflamasi

Obat golongan NSAIDs yang mempunyai khasiat sebagai analgetik, antipiretik, serta antiinflamasi merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, bahkan beberapa obat sangat berbeda secara kimia. Walaupun demikian, obat-obat ini memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu menghambat biosintesis prostaglandin (Wilmana & Sulistia 2007).

NSAIDs bekerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase-1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) sehingga menurunkan produksi prostaglandin (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂) yang merupakan mediator inflamasi sehingga mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi. Selain mengakibatkan vasokonstriksi, penghambatan produksi prostaglandin ini berefek pada meningkatnya retensi natrium (Lovell & Ernst 2017).

Berdasarkan mekanisme tersebut maka penggunaan NSAIDs ini dapat berdampak pada timbulnya beberapa komplikasi seperti hipertensi, edema, gangguan fungsi ginjal, dan pendarahan gastrointestinal (Landefeld, Gonzales & Sander 2016; Lovell & Ernst 2017).

2.7 Metode Paw Edema

Pengujian aktivitas antiinflamasi dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu metode *paw edema*, metode *pleurisy test*, metode kantung granuloma, metode permeabilitas vaskuler. Pada penelitian ini digunakan metode *paw edema* karena metode ini merupakan metode yang paling sederhana, sering digunakan oleh para peneliti (Vogel 2002). Metode *paw edema* yaitu dengan cara pengukuran radang pada telapak kaki hewan coba dengan induksi karagenan. Parameter yang diamati adalah volume radang telapak kaki hewan coba yang diukur dengan pletismometer (Bucci 2000).

Untuk membentuk inflamasi pada kaki hewan coba biasanya digunakan penginduksi berupa karagenan. Karagenan merupakan salah satu bahan iritan yang dapat digunakan untuk menginduksi proses inflamasi. Karagenan adalah kelas polisakarida galaktan yang terdapat sebagai bahan matriks antar sel dalam rumput laut merah atau ganggang laut dari kelas Rhodophyta. Karagenan merupakan polisakarida linier tersulfasi dari D-galaktosa dan 3, 6-anhidro-D-galaktosa yang diekstraksi secara komersial dari rumput laut merah kelas Rhodophyceae (Prihastuti & Marline 2019).

Penggunaan karagenan sebagai penginduksi radang memiliki berbagai kelebihan diantaranya ialah karagenan tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan, dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibandingkan senyawa iritan lainnya (Siswanto dan Nurulita, 2005 dalam Endah 2013).

2.8 Pletismometer

Pletismometer adalah alat yang digunakan untuk mengukur volume kaki hewan coba. Pletismometer terdiri atas tabung yang lebih besar, yang digunakan untuk memasukkan kaki hewan coba, dan yang lebih kecil, dimana terdapat transduser. Sebelum melakukan pengukuran dengan pletismometer, kaki hewan terlebih dahulu diberi batas pada bagian sendi tibiotarsal, hal ini bertujuan agar dalam setiap pengukuran dilakukan batasnya sama. Selanjutnya bagian telapak kaki belakang dicelupkan hingga batas yang dibuat dan menyebabkan tingkat cairan di kedua tabung berubah (Patil & Chadragouda 2017).

2.9 Hewan Coba Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan coba yang sering dipakai dalam penelitian (Nori 2007). Mencit (*Mus musculus*) adalah salah satu anggota kelompok kerajaan hewan animalia. Hewan ini ditandai dengan ciri sebagai berikut: jinak, takut cahaya, aktif pada malam hari, mudah berkembang biak, siklus hidup yang pendek, dan tergolong poliestrus (Fransius 2008). Mencit merupakan hewan yang paling umum digunakan pada penelitian laboratorium sebagai hewan coba, yaitu sekitar 40-80% (Aditya 2006). Mencit memiliki banyak keunggulan sebagai hewan coba yakni, siklus hidup relatif pendek, jumlah kelahiran relatif banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganannya (Fransius 2008).

2.10 Analisis Statistik

2.10.1 Uji asumsi *anova*

Uji asumsi *anova* dibagi menjadi 2 yaitu uji kenormalan data dan uji homogenitas data.

2.10.1.1 Uji asumsi kenormalan

Uji asumsi kenormalan memiliki tujuan untuk mengetahui apakah residual/*error* terdistribusi secara normal dengan NID $(0, \sigma^2)$. Ada dua cara yang dapat dilakukan untuk uji asumsi kenormalan yaitu visual dan analitis. Secara visual data dikatakan terdistribusi normal apabila residual plotnya menyerupai garis lurus (Ghozali 2009).

Langkah-langkah uji kenormalan data secara analitis yaitu H_0 merupakan residual plot terdistribusi normal dan H_1 merupakan residual plot terdistribusi tidak normal. Untuk pengambilan keputusannya, jika nilai $p > \alpha$, maka H_0 diterima sedangkan jika nilai $p < \alpha$, maka H_0 ditolak (Ghozali 2009).

2.10.1.2 Uji homogenitas data

Uji homogenitas data mempunyai tujuan untuk mengetahui apakah kombinasi perlakuan pada eksperimen memiliki varian yang sama atau tidak. Hipotesis nol (H_0): $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma_3^2 = \dots = \sigma_k^2$ merupakan varian homogenya sedangkan H_1 merupakan varian tidak homogenya. Untuk pengambilan keputusannya, jika nilai $p > \alpha$, maka H_0 diterima, sedangkan jika nilai $p < \alpha$, maka H_0 ditolak (Ghozali 2009).

2.10.2 Uji *anova*

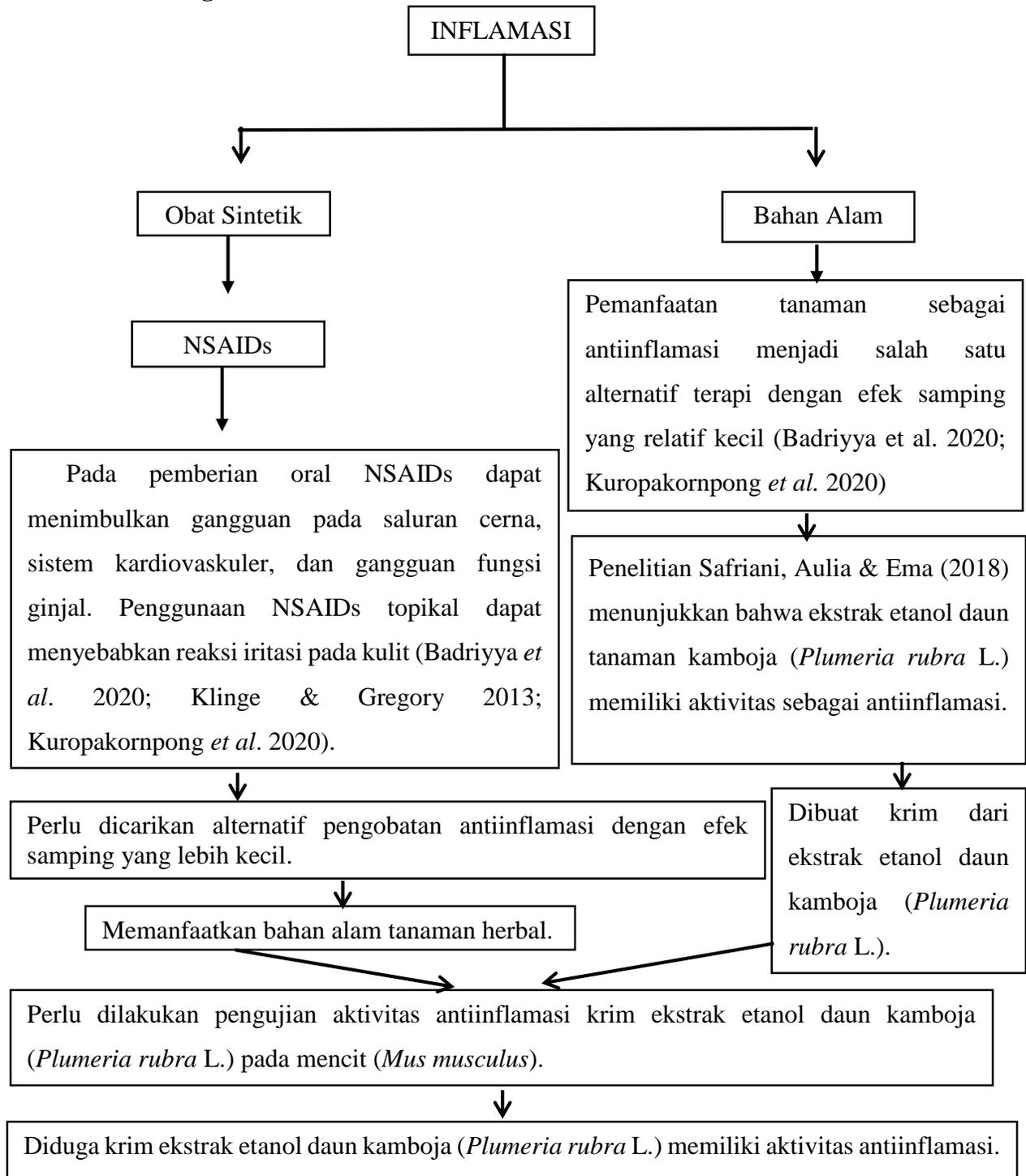
Analysis of variance (anova) adalah salah satu uji parametrik yang memiliki fungsi untuk membedakan nilai rata-rata lebih dari dua kelompok data dengan cara membandingkan variansinya (Ghozali 2009). Prinsip uji *anova* adalah melakukan analisis variabilitas data menjadi dua sumber variasi yaitu variasi di dalam kelompok (*within*) dan variasi antar kelompok (*between*). Apabila variasi *within* dan *between* sama (nilai perbandingan kedua varian mendekati angka satu), berarti nilai mean yang dibandingkan tidak ada perbedaan. Sebaliknya apabila variasi antar kelompok lebih besar dari variasi di dalam kelompok, berarti nilai *mean* yang dibandingkan menunjukkan adanya perbedaan (Ghozali 2009).

Berdasarkan jumlah variabel yang diamati uji *anova* dapat dibagi menjadi dua, yaitu *one way anova* dan *two way anova*. *One way anova* digunakan apabila ada satu variabel yang ingin diamati, sedangkan *two way anova* digunakan apabila terdapat dua variabel yang ingin diamati. Uji *anova* digunakan untuk menyelidiki apakah ada pengaruh faktor terhadap respon penelitian. Beberapa uji yang dapat digunakan antara lain uji masing-masing faktor dan uji interaksi antar faktor (Ghozali 2009).

2.10.3 Uji *Kruskal Wallis*

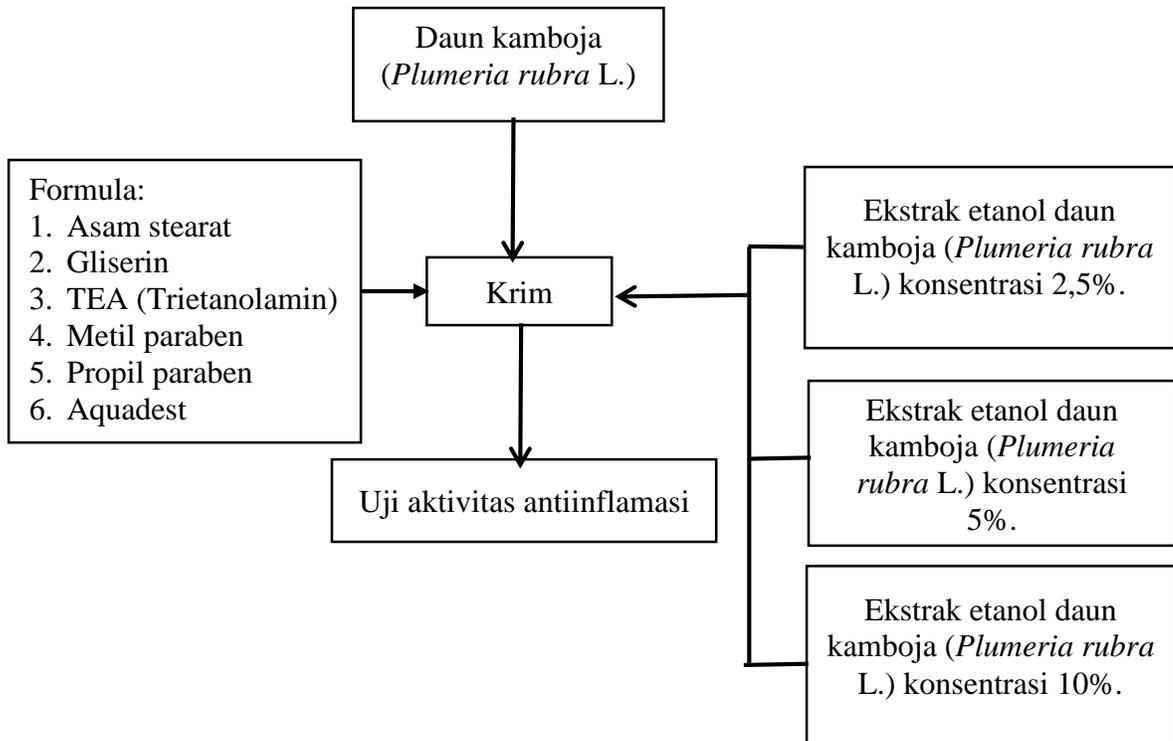
Kruskal Wallis merupakan satu uji non-parametrik dalam kelompok prosedur untuk sampel independen. Prosedur ini digunakan ketika ingin membandingkan dua variabel yang diukur dari sampel yang tidak sama (bebas), dimana kelompok yang dibandingkan lebih dari dua. Uji *Kruskal Wallis* memiliki tujuan untuk menentukan apakah terdapat perbedaan signifikan secara statistik antara dua atau lebih kelompok variabel independen pada variabel dependen yang berskala data numerik (interval/rasio) dan skala ordinal (Junaidi 2010).

2.11 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori Penelitian

2.12 Kerangka Konseptual



Gambar 2.3 Kerangka Konseptual Penelitian

2.13 Hipotesis

Diduga krim ekstrak etanol daun tanaman kamboja (*Plumeria rubra* L.) dengan konsentrasi ekstrak 2,5%, 5% dan 10% memiliki aktivitas antiinflamasi pada mencit yang diinduksi karagenan .