

SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANTI INFLAMASI EKSTRAK ETANOL KULIT
BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA
MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI
Complete Freund's Adjuvant (CFA)**

**ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF JACKFRUIT
(*Artocarpus heterophyllus* Lam.) EXOCARP ETHANOLIC
EXTRACT ON MALE MICE WITH INDUCED *Complete
Freund's Adjuvant* (CFA)**

Disusun dan diajukan oleh

NURHALISA AMALIA ACHMAD

N011 17 1343



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**UJI AKTIVITAS ANTI INFLAMASI EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT PUTIH
JANTAN (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI *Complete Freund's*
Adjuvant (CFA)**

**ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF JACKFRUIT
(*Artocarpus heterophyllus* Lam.) EXOCARP ETHANOLIC EXTRACT
ON MALE MICE WITH INDUCED *Complete Freund's Adjuvant* (CFA)**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

NURHALISA AMALIA ACHMAD

N011 17 1343

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**UJI AKTIVITAS ANTI INFLAMASI EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT PUTIH
JANTAN (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI *Complete Freund's*
Adjuvant (CFA)**

NURHALISA AMALIA ACHMAD

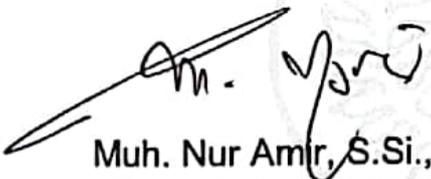
N011 17 1343

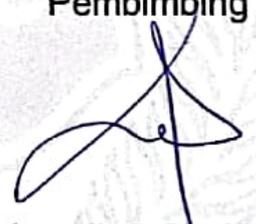
UNIVERSITAS HASANUDDIN

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Muh. Nur Amr, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001


Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19850805 201404 1 001

Pada tanggal 14 10 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

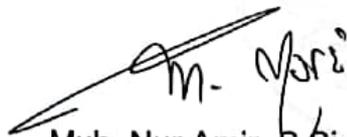
**UJI AKTIVITAS ANTI INFLAMASI EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT PUTIH
JANTAN (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI *Complete Freund's*
Adjuvant (CFA)**

Disusun dan diajukan oleh :

**NURHALISA AMALIA ACHMAD
N011 17 1343**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas
Hasanuddin
pada tanggal 20 0 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001

Pembimbing Pendamping



Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19850805 201404 1 001



**Plt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin**

Fizri Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nurhalisa Amalia Achmad
NIM : N011171343
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 14 10 2021

Yang Menyatakan



Nurhalisa Amalia Achmad

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah robbil alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari keterbatasan pengetahuan penulis, akan tetapi berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan dan ujian.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua tercinta (Ayahanda Achmad Amin, S,KM dan Ibunda Erawati, S.KM), Bapak, Ibu, Saudara dan seluruh keluarga atas segala doa, kasih sayang, motivasi dan selalu memberikan semangat serta memberikan fasilitas kepada penulis selama menempuh masa studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Tak lupa pula penulis ucapkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Ismail, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, arahan, dan ilmu serta semangat yang telah diberikan kepada penulis dari awal penelitian hingga tahap akhir penulisan skripsi.

Penulis menghaturkan rasa hormat dan terima kasih juga yang tulus kepada :

1. Dekan dan Wakil Dekan serta seluruh dosen dan staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Muh.Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D.,Apt. dan Ibu Yulia Yusriani Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dalam memberikan tanggapan dan arahan mengenai skripsi ini.
3. Bapak Ismail., S.Si., M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak dukungan, nasehat, motivasi serta semangat selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
4. Seluruh laboran di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dan khususnya Laboran Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Ibu Syamsiah, S.T. atas segala bantuan dan fasilitas yang disediakan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Teman-teman tersayang Khusnul Inayah, Nurfadilla Mutmainna, Sri Wahyuningsih, Chindy Claudia Asmara yang menjadi tempat penulis berbagai perasaan sedih, bahagia, keluh kesah dan selalu memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis sebelum dan selama proses penelitian hingga saat ini.
6. Teman baik penulis Dhandy Kashar Pratama, LM. Alif Fauzan Tamar, Hamita Esa Putri, Muhammad Azhar dan Islamiati Burhanuddin terima kasih telah memberikan banyak kesan, kebersamaan, canda dan tawa selama perkuliahan, penelitian hingga proses penyusunan skripsi ini.

7. Saudara(i)ku Marenang Team yang sudah mewarnai kehidupan serta tidak pernah berhenti menghibur penulis.
8. Teman-teman baik Nurhidayah Haruna Rio, Sri Wahyunia, Nurjanna, Sri Wahyuni DM, Eka Fitriani yang senantiasa saling mendukung selama di perantauan dan memberikan semangat kepada penulis.
9. Teman-teman penelitian Bismillah S.Si, yang selalu memberikan dukungan, semangat dan motivasi kepada penulis hingga menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman Angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM) sebagai anggota keluarga pertama di Farmasi yang senantiasa bersama dalam suka maupun duka selama menempuh studi hingga ke tahap penyelesaian skripsi ini.

Serta semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 14.10.2021



Nurhalisa Amalia Achmad

ABSTRAK

NURHALISA AMALIA ACHMAD. Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) (dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan Ismail).

Inflamasi merupakan respon biologis tubuh terhadap berbagai induksi yang dapat mengganggu jaringan, seperti infeksi ataupun senyawa berbahaya. Pada penelitian ini digunakan tumbuhan Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) yaitu pada bagian kulit buahnya. Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas anti inflamasi dari ekstrak etanol kulit buah nangka terhadap mencit jantan yang diinduksi CFA. Kulit buah nangka yang digunakan diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96%. Selanjutnya dilakukan pengujian anti-inflamasi menggunakan hewan coba Mencit (*Mus musculus*) jantan dengan menggunakan penginduksi CFA. Pemberian dikategorikan dalam kontrol negatif (Na CMC), kontrol positif (Natrium Diklofenak), Ekstrak 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Pemberian dilakukan selama 14 hari, dengan pengukuran pada hari pertama dikategorikan dalam hitungan menit ke-30, 60, 120, 180, dan 240. Sedangkan pengukuran per hari dikategorikan dalam pengukuran pada hari ke-5, 7, dan 14. Hasil dari pengukuran menggunakan metode two way anova menunjukkan bahwa pemberian ekstrak 300 mg/kgBB memberikan efek anti-inflamasi dibandingkan pemberian ekstrak 100 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB yang ditandai dengan penurunan volume edema yang signifikan, hal ini ditunjukkan dengan nilai %penghambatan edema akut tertinggi sebesar 82,92% dan sub kronis terbesar sebesar 115,15%. Hal ini menjadi indikasi bahwa ekstrak kulit buah Nangka memiliki efek sebagai anti-inflamasi.

Kata Kunci : Inflamasi, Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.), Mencit (*Mus musculus*), CFA

ABSTRACT

NURHALISA AMALIA ACHMAD. Anti-Inflammatory Activity of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Exocarp Ethanolic Extract On Male Mice With Induced *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) (supervised by Muh. Nur Amir and Ismail).

Inflammation is the body's biological response to various inductions that can damage the body tissues because infections or harmful compounds. In this study, the exocarp of jackfruit plant (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) was used. This study aims to determine the anti-inflammatory activity of the ethanolic extract of jackfruit exocarp using CFA as inducer on male mice. The jackfruit exocarp that was used extracted using 96% ethanol as solvent. Furthermore, the anti-inflammatory test was carried out using male mice (*Mus musculus*) by CFA inducer. The administration was categorized as a negative control (Na CMC), a positive control (Diclofenac sodium), 100 mg/kgBW extract, 300 mg/kgBW, and 500 mg/kgBW. The administration was given for 14 days, with measurements on the first day categorized in 30, 60, 120, 180, and 240 minutes. The two way ANOVA method showed that the treatment of extract of 300 mg/kgBW gave an anti-inflammatory effect compared to the treatment of extract of 100 mg/kgBW and 500 mg/kgBW which was characterized by a significant decrease in edema volume, this was indicated by the highest acute edema inhibition value of 82,92 % and the largest sub-chronic inhibition value is 115,15%. This conclude the jackfruit exocarp extract has an anti-inflammatory effect.

Keywords: Inflammation, Jackfruit Exocarp (*Artocarpus heterophyllus* Lam.), Mice (*Mus musculus*), CFA

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Tanaman Nangka	4
II.2 Ekstraksi	7
II.3 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	8
II.4 Inflamasi	10
II.5 Complete Freund's Adjuant (CFA)	17
BAB III METODE PENELITIAN	20
III.1 Alat dan Bahan	20
III.2 Metode Kerja	20

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
IV.1 Ekstraksi Kulit Buah Nangka	25
IV.2 Hasil Pengujian Anti Inflmasi	26
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	32
V.1. Kesimpulan	32
V.2. Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	38

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Tabel hasil Two Way Anova perlakuan hari pertama	28
2. Tabe hasil Tukey perlakuan hari pertama	28
3. Tabel hasil Two Way Anova perlakuan 14 hari	30
4. Tabel hasil Tukey perlakuan 14 hari	30
5. Data hasil pengukuran hari pertama	43
6. Data hasil pengukuran 14 hari	44
7. Data selisih hasil pengukuran hari pertama	45
8. Data selisih hasil pengukuran 14 hari	46
9. Persen penghambatan hari pertama	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> L.)	4
2. Mencit (<i>Mus musculus</i>)	9
3. Mekanisme inflamasi	14
4. Mekanisme obat-obat anti inflamasi	15
5. Klasifikasi obat analgesic anti inflamasi non steroid	16
6. Grafik persen penghambatan edema fase akut	28
7. Grafik persen penghambatan edema fase sub kronis	29
8. Pengambilan sampel kulit buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	48
9. Proses pemisahan kulit buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	48
10. Proses pencucian sampel kulit buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	48
11. Hasil perajangan kulit buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	48
12. Pengeringan menggunakan oven simplisia	49
13. Proses ekstraksi meggunakan metode maserasi	49
14. Proses evaporasi menggunakan <i>Rotary evaporator</i>	49
15. Ekstrak etanol kulit buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	49
16. Penyiapan hewan uji mencit (<i>Mus musculus</i>)	50

17. Penandaan kaki mencit	50
18. Pengukuran volume awal kaki mencit menggunakan <i>Pletismometer</i>	50
19. Pembuatan suspensi ekstrak etanol kulit buah nangka (<i>Atrocarpus heterophyllus</i> Lam.)	50
20. Pembuatan suspensi natrium diklofenak	51
21. Perlakuan terhadap hewan uji	51
22. Induksi edema CFA	51
23. Pengukuran volume edema kaki mencit	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penyiapan ekstrak etanol kulit buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	38
2. Skema kerja perlakuan terhadap hewan uji	39
3. Perhitungan persen rendemen	40
4. Dasar penetapan dosis	41
5. Data statistik	43
6. Dokumentasi penelitian	48
7. Determinasi	52
8. Kode Etik	53

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Inflamasi merupakan respon sistem kekebalan tubuh terhadap rangsangan yang berbahaya seperti patogen, sel yang rusak, atau senyawa beracun (Chen *et al.*, 2018). Tanda-tanda utama peradangan akut di tandai oleh beberapa proses seperti: rubor (kemerahan), calor (panas), tumor (bengkak) dan dolor (nyeri) (Ricciotti *et al.*, 2011). Akan tetapi, aktivasi yang tidak tepat dari sistem imun dapat menyebabkan inflamasi menjadi lebih persisten, terutama pada penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis (RA) (Sudirman *et al.*, 2017)

Obat anti inflamasi merupakan golongan obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat anti inflamasi terbagi menjadi dua golongan. Golongan pertama yaitu obat anti inflamasi steroid, dan yang kedua yaitu golongan obat anti inflamasi nonsteroid. Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan golongan obat yang memiliki beberapa efek seperti mengurangi atau menghilangkan eritema, bengkak, suhu tinggi dan nyeri yang disebabkan oleh berbagai hal dari rangsangan inflamasi (Kasutri *et*

al., 2019). OAINS merupakan sediaan yang paling luas peresepannya terutama pada kasus-kasus nyeri inflamasi karena efeknya yang kuat dalam mengatasi nyeri inflamasi tingkat ringan sampai sedang. Walaupun OAINS menjadi obat yang populer di berbagai kalangan karena mekanisme kerjanya, tidak dapat dipungkiri OAINS juga memiliki banyak efek samping terhadap berbagai organ tubuh seperti saluran cerna, jantung dan ginjal. (Gigi *et al.*, 2008). Oleh karena itu, diperlukan alternatif lain salah satunya adalah pemanfaatan tanaman herbal sebagai pengganti OAINS.

Salah satu tanaman yang dapat dikembangkan menjadi obat herbal adalah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.). Nangka merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan masyarakat Indonesia dalam pengobatan karena tanaman ini cenderung mudah ditemukan dan tumbuh di wilayah tropis dan sub tropis. Buah Nangka dapat dimanfaatkan sebagai antimalaria, antikanker, antiplatelet, antioksidan, antibakteri, antivirus dan anti inflamasi. Efek tersebut dihasilkan dari senyawa flavonoid yang terkandung di dalamnya (Arora and Parle, 2016).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan (Raihan *et al.*, 2020) kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenol dan terpenoid. Dalam penelitian lainnya, pada isolasi senyawa buah Nangka juga menghasilkan potensi anti inflamasi yang menjanjikan, dengan senyawa yang menghasilkan *Artocarpesin*, *Norartocarpetin*, dan *Oxyresveratrol* (Fang *et al.*, 2008).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap mencit jantan. (*Mus musculus*) yang telah diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

I.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah Apakah ekstrak etanol kulit buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki efek anti inflamasi terhadap mencit jantan (*Mus musculus*) yang telah diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) ?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian Untuk mengetahui efek anti inflamasi dari ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang telah diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Nangka

II.1.1 Klasifikasi Tanaman

Kingdom : Plantae

Divisi : Tracheophyta

Subdivisi : Spermatophytina

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Rosales

Famili : Moraceae

Genus : *Artocarpus*

Spesies : *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Ranasinghe *et al.*, 2019)



Gambar 1. Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.)
(Dokumentasi Pribadi)

II.1.2 Morfologi Tanaman

Tanaman Nangka umumnya di temukan di kawasan Asia Tenggara. Tanaman ini berasal dari hutan hujan Malaysia dan India. Tanaman nangka memiliki tinggi 8-25 m dan diameter batang 30-80 cm. Bunga majemuk dari nangka berbentuk silindris sampai tajam, memiliki panjang sampai dengan 10 cm. Bunga nangka berukuran kecil, tumbuh berkelompok secara rapat tersusun dalam tandan, berwarna hijau pucat ketika muda. Bunga betina berukuran lebih besar, berbentuk elipis dan bundar. Daun berbentuk bulat telur, tepinya rata, tumbuh secara berselang-seling, dan bertangkai pendek. Permukaan atas daun berwarna hijau gelap mengkilat, kaku dan permukaan bawah daun berwarna hijau muda. Panjang daun berukuran sampai dengan 16 cm. Tanaman nangka terdiri dari beberapa buah, berwarna hijau sampai kuning kecoklatan, berbentuk heksagonal dengan tebal kulit buah dan ukuran buah dari 30 sampai 90 cm. Biji buah tanaman ini berwarna coklat cerah sampai coklat berbentuk bundar dengan diameter 1-1,5 cm. Akar pohon nangka berupa akar tunggang (Oluwasanmi Tope *et al.*, 2018).

II.1.3 Khasiat

II.1.3.1 Anti Bakteri

Penelitian yang dilakukan Khan *et al.*, (2003) menunjukkan bahwa ekstrak metanol dari kulit akar, batang, daun, buah, dan biji *Artocarpus heterophyllus* yang dipartisi menggunakan diklorometana, etil asetat, dan butanol memberikan hasil berupa fraksi yang memiliki spektrum aktivitas

antibakteri yang luas. Fraksi butanol kulit akar dan buah nangka ditemukan sebagai yang paling aktif memiliki aktivitas anti bakteri (Khan *et al.*, 2003).

II.1.3.2 Anti Oksidan

Mekanisme antioksidan dari ekstrak buah nangka berupa penstabilan radikal bebas. Senyawa fenolik dan senyawa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan yang baik pada ekstrak buah nangka, yang mana senyawa ini banyak terkandung pada daging buah nangka. Namun, evaluasi antioksidan total tidak dapat dilakukan secara akurat karena sifat senyawa fitokimia yang kompleks. Nangka merupakan salah satu sumber senyawa fitokimia yang kaya senyawa fenolik sehingga kemungkinan memiliki aktivitas anti oksidan yang baik (Gayathri *et al.*, 2020).

II.1.3.3 Anti Kanker

Penelitian yang dilakukan oleh Gayathri *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa pada ekstrak etanol kulit buah nangka memiliki aktivitas anti kanker *in vitro* terhadap sel melanoma manusia (A-431) dan sel kanker usus besar manusia (HT-29). Dari bukti-bukti yang ada, dapat disimpulkan bahwa aktivitas anti-kanker kulit buah nangka dapat disebabkan oleh adanya flavonoid terprenilasi, asam hidroksisinamik, dan penghambatan enzim tirosinase

II.1.3.4 Anti Inflamasi

Pada penelitian dengan menggunakan ekstrak etanol daun nangka, diketahui bahwa pemberian ekstrak dapat menurunkan volume kaki tikus yang diinduksi oleh karagenan sehingga menyebabkan inflamasi. Adanya rangsangan ini membuat tubuh melepaskan prostaglandin oleh enzim siklooksigenase. Adanya penurunan volume tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun nangka dapat menghambat enzim siklooksigenase. Aktivitas anti inflamasi ini diyakini berasal dari kandungan flavonoid dari ekstrak etanol daun nangka, salah satunya adalah Quarcetin. Quarcetin merupakan salah satu flavonoid yang telah diketahui dapat menghambat proses inflamasi melalui jalur pembentukan prostaglandin dan leukotrein berupa penghambatan enzim liooksigenase dan siklooksigenase (Grzanna *et al.*, 2005).

II.1.4 Kandungan

Kulit buah nangka diketahui mengandung senyawa fitokimia berupa alkaloid, terpenoid, dan flavonoid. Bagian tumbuhan lain dari nangka seperti kayu nangka mengandung alkaloid, flavonoid, dan saponin. Sedangkan buah nangka mengandung senyawa karotenoid, morin flavon, dan tanin (Eka Rachmawati, 2018; Raihan *et al.*, 2020)

II.2 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan salah proses penarikan komponen-komponen kimia yang terdapat pada suatu sampel dengan menggunakan pelarut. Ekstraksi dapat dilakukan secara maserasi. Maserasi adalah salah satu

jenis metode ekstraksi dengan sistem tanpa pemanasan. Maserasi merupakan metode penyarian secara sederhana yang dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari tersebut akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan menyebabkan perbedaan konsentrasi antara di dalam dan di luar sel sehingga larutan yang pekat akan terdesak ke luar. Peristiwa tersebut terjadi berulang ulang hingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan di dalam sel, peristiwa disebut osmosi dan difus. Keuntungan ekstraksi dengan metode maserasi yaitu proses pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan juga baik untuk ekstraksi senyawa yang tidak tahan terhadap suhu yang tinggi (Departemen Kesehatan, 1986)

II.3 Karakteristik Mencit (*Mus musculus*)

II.3.1 Taksonomi Mencit (ITIS Taxonomy, 2021)

Kingdom : Animalia
Phylum : Chordata
Subphylum : Vertebrata
Class : Mammalia
Ordo : Rodentia
Family : Muridae
Genus : Mus
Species : *Mus musculus*



Gambar 2. Mencit (*Mus musculus*). (Dokumentasi Pribadi)

II.3.2 Karakteristik Mencit

Mencit (*Mus musculus*) merupakan jenis mamalia pengerat (rodensia) dengan berbagai kelebihan yang dapat digunakan sebagai hewan coba, diantaranya adalah cepat dalam berkembang biak, mudah dipelihara, menghasilkan banyak anak, memiliki variasi genetik yang besar, serta memiliki keselarasan terhadap manusia. Mencit yang paling sering digunakan sebagai hewan coba dalam laboratorium merupakan hasil dari perkawinan silang tikus putih. Mencit (*Mus musculus*) memiliki ciri-ciri umum seperti tubuh yang kecil, berwarna putih, siklus estrus yang teratur 4-5 hari. Suhu ruang untuk pemeliharaan harus dijaga pada suhu 18-19°C serta kelembaban relatif udara pada ruangan 30-70%. Kondisi ruangan yang digunakan untuk pemeliharaan juga harus senantiasa bersih. Mencit betina dewasa pada umumnya memiliki berat 18-35 g. Lama hidup mencit secara umum 1-2 tahun dan dapat mencapai 3 tahun. Masa reproduksi mencit relatif berlangsung 1,5 tahun dan dapat mulai dikawinkan pada umur 8 minggu. Lama kehamilan dari mencit

berlangsung 19-20 hari. Jumlah anak mencit yang lahir dapat mencapai 6-15 ekor dengan berat lahir 0,5-1,5 g. (Akbar, 2010).

II.4 Inflamasi

II.4.1 Pengertian

Inflamasi adalah reaksi biologis terhadap homeostasis jaringan yang terganggu (Medzhitov, 2008). Pada tingkat dasar, inflamasi adalah proses perusakan jaringan yang melibatkan produk turunan darah seperti protein plasma, cairan, dan leukosit lalu memasuki jaringan yang terganggu. Migrasi ini difasilitasi oleh perubahan pembuluh darah lokal yang menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan peningkatan aliran darah. Infeksi oleh mikroba sering dianggap sebagai penyebab utama yang mendorong respon inflamasi. Namun, cedera atau trauma (tanpa adanya infeksi parasit) dan paparan partikel asing/iritan/polutan juga merupakan perangsang inflamasi yang kuat (Medzhitov, 2008). Inflamasi menunjukkan bahwa respons ini kemungkinan besar berkembang sebagai adaptasi umum untuk mengatasi jaringan yang rusak atau tidak berfungsi (Matzinger, 2002).

Infeksi dan trauma dapat menimbulkan respon inflamasi karena infeksi dan trauma menyebabkan luka pada jaringan (Nathan, 2002). Fungsi utama inflamasi adalah dengan cepat menghancurkan sumber yang menyebabkan gangguan, menghilangkan jaringan yang rusak, dan kemudian memulihkan homeostasis jaringan (Medzhitov, 2008; Soehnlein and Lindbom, 2010). Inflamasi bila diatur dengan benar bersifat adaptif.

Pernyataan ini didukung oleh peningkatan risiko infeksi serius pada manusia dengan defisiensi genetik pada komponen utama inflamasi, seperti neutropenia (kurangnya jumlah neutrofil). Cacat pada gen yang menyandikan sitokin dan efektor proinflamasi pada studi tikus juga ditandai dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Martinon *et al.*, 2009). Pada tingkat evolusioner, inflamasi adalah fenomena yang sangat terkonservasi dan merupakan garis pertahanan pertama yang penting untuk invertebrata dan vertebrata.

II.4.2 Gejala

Peradangan dapat ditandai dengan adanya lima fenomena patologis makroskopis yang dapat diamati, yaitu:

- Kalor - suhu jaringan meningkat
- Dolor - sensasi intensif akibat stimulus
- Rubor -kemerahan seperti warna darah pada jaringan vaskularisasi di tempat peradangan
- Tumor - pembengkakan jaringan (V. Stankov, 2012)

II.4.3 Inflamasi Kronis

Saat ini, respon inflamasi telah menjadi strategi yang menguntungkan bagi inang dalam menanggapi setiap potensi bahaya, yang mana respons inflamasi biasanya dihentikan setelah potensi bahaya diberantas. Biasanya pengembalian respon inflamasi ke keadaan homeostatis berlangsung cukup cepat proses teratur yang dikenal sebagai resolusi inflamasi. Resolusi inflamasi didominasi oleh banyak mediator

anti-inflamasi seperti *IL-10*, *TGF β* dan *glukokortikoid*, dan juga melibatkan penggunaan monosit untuk pembersihan sel yang terkena dampak inflamasi (Serhan and Savill, 2005). Jika proses resolusi inflamasi gagal karena suatu alasan, inflamasi akut akan berubah menjadi tahap kronis. Inflamasi kronis telah menjadi subjek studi ekstensif selama beberapa dekade tidak hanya menjadi beban yang berkembang dari kondisi patologis terkait dalam masyarakat modern tetapi juga untuk mekanisme yang mendasarinya sebagian besar masih belum terselesaikan (Ahmed, 2011). Pentingnya inflamasi kronis dalam kondisi peradangan diketahui memiliki keterlibatan dalam banyak penyakit seperti aterosklerosis, obesitas, penyakit radang usus, dan rheumatoid arthritis (Ahmed, 2011)

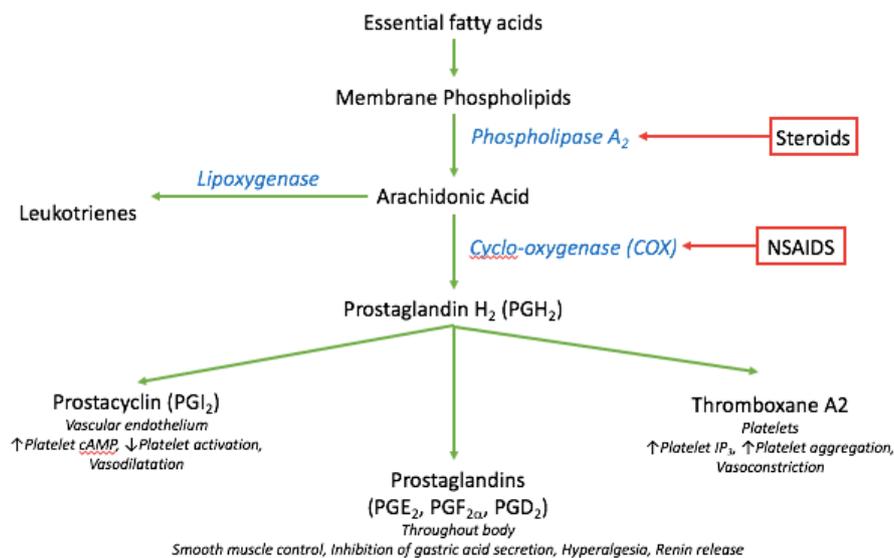
II.4.4 Mekanisme Inflamasi

Inflamasi terdiri dari rangkaian proses imunologis, fisiologis, dan perilaku yang diatur secara ketat oleh molekul pensinyalan imun yang disebut sitokin. Langkah pertama dari kaskade inflamasi melibatkan pengenalan infeksi atau kerusakan. Hal ini biasanya disebabkan oleh deteksi *pathogen-associated molecular patterns* atau PAMPs (Ashley *et al.*, 2012). Setelah pengenalan terjadi, TLR (*toll-like receptor*) mengaktifkan jalur pensinyalan umum yang berujung pada aktivasi NF- κ B. Faktor transkripsi ini ditemukan di hampir semua jenis sel dan tetap dalam keadaan tidak aktif yang terikat pada protein inhibitor, I κ B (Ghosh *et al.*, 1998). Setelah transduksi sinyal, NF- κ B dilepaskan dari I κ B dan ditranslokasi ke nukleus, di mana transkripsi diregulasi melalui pengikatan

pada gen target. Aktivasi NF- κ B tidak membutuhkan sintesis protein baru yang memungkinkan respons cepat. NLR (*NOD-like receptor*) intraseluler menanggapi peningkatan jumlah DAMP yang memperingatkan sistem kekebalan terhadap cedera sel dan menyediakan jalur terdekat untuk merasakan paparan kemungkinan racun atau polutan. Transkripsi dan terjemahan gen mengarah ke tahap ketiga dari kaskade inflamasi, yang merupakan ekspresi sitokin proinflamasi, seperti *interleukin-1-beta (IL1 β)*, *IL-6*, *tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)*, dan lain-lain. Sitokin-sitokin tersebut setara dengan kemokin (atraktan) dan berbagai molekul kostimulatori, difasilitasi oleh protein seperti monosit dan neutrofil ke lokasi gangguan. Neutrofil menciptakan lingkungan sitotoksik dengan melepaskan bahan kimia berbahaya dari sitoplasma. Bahan kimia beracun dilepaskan termasuk spesies oksigen dan nitrogen yang sangat reaktif (ROS dan RNS) dan berbagai proteinase. Zat ini merusak baik patogen maupun inang dan pada dasarnya menyebabkan likuifaksi jaringan di sekitarnya untuk mencegah metastasis mikroba (Nathan, 2002). Mekanisme efektor ini dengan demikian merupakan penyebab utama utama kerusakan. Efek dari interaksi ini memuncak pada tanda-tanda utama stereotip peradangan lokal: panas, bengkak, kemerahan, nyeri, dan hilangnya fungsi bagian tersebut. Fungsi efektor inflamasi diatur lebih lanjut oleh sistem kekebalan adaptif (Ashley *et al.*, 2012).

Tergantung dari sel inflamasi tertentu dan sifat dari stimulus, sel yang diaktifkan menghasilkan asam arakidonat, yaitu salah satu dari dua jalur

yang melibatkan aktivasi fosfolipase A₂ (PLA₂) atau fosfolipase C. Setelah dihasilkan, asam arakidonat dimetabolisme lebih lanjut melalui dua jalur, yaitu siklooksigenasi dengan produksi prostaglandin dan tromboksan.

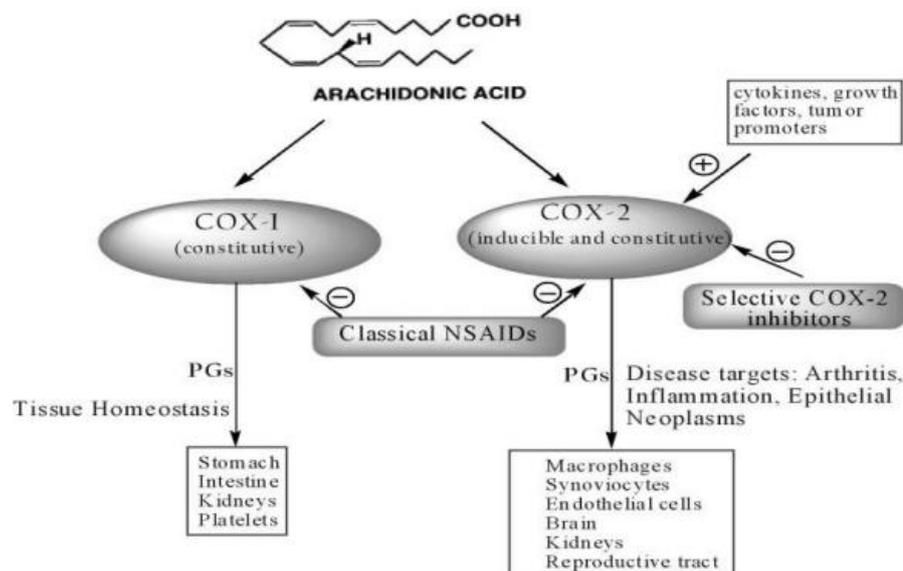


Gambar 3. Mekanisme Inflamasi (Anaesthesia UK, 2017)

Fase terakhir inflamasi adalah resolusi, yang sangat penting untuk membatasi kerusakan kolateral pada inang (Serhan and Savill, 2005). Setelah beberapa jam pertama inflamasi, program resolusi terkoordinasi digerakkan oleh jaringan residen dan makrofag. Selama peradangan akut, sel-sel ini menghasilkan prostaglandin dan leukotrien proinflamasi, tetapi dengan cepat beralih ke lipoksin, yang menghalangi produksi neutrofil lebih lanjut dan sebaliknya mendukung peningkatan infiltrasi monosit yang penting untuk penyembuhan luka (Ashley *et al.*, 2012).

II.4.5 Obat-obat Inflamasi

Obat anti inflamasi non steroid (AINS) adalah kelompok senyawa obat dengan efek yang serupa, yaitu mengurangi atau menghilangkan eritema, bengkak, suhu tinggi dan nyeri yang disebabkan oleh berbagai hal yang merangsang inflamasi. Mekanisme kerja AINS belum sepenuhnya bisa dijelaskan, tetapi bukti menunjukkan bahwa efek anti inflamasinya tercapai melalui penghambatan produksi prostaglandin. Mekanisme ini terjadi secara umum untuk semua AINS (Kasturi *et al.*, 2019).

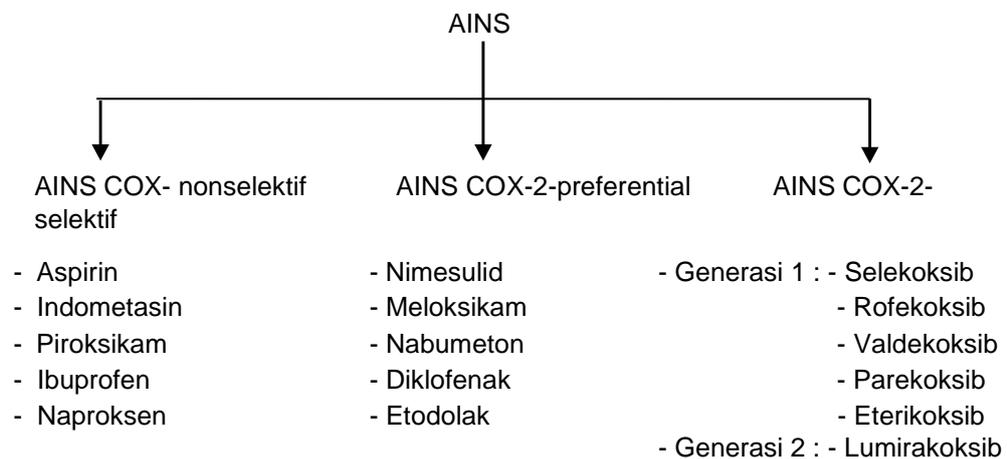


Gambar 4. Mekanisme Obat-obatan Anti Inflamasi. Sumber: Kasturi *et al.*, (2019)

Enzim siklooksigenase (COX) pertama kali diidentifikasi sebagai target terapi AINS oleh Vane pada tahun 1971, menunjukkan bahwa zat anti inflamasi ini memblokir biosintesis prostaglandin (PG) yang berkontribusi pada berbagai penyakit fungsi fisiologis dan patofisiologis.

Jenis AINS yang paling menonjol dan populer adalah aspirin dan naproxen. Parasetamol (asetaminofen) umumnya tidak dianggap sebagai AINS karena hanya memiliki sedikit aktivitas anti-inflamasi. Hal ini dikarenakan mekanisme penghambatan COX-2 hanya terjadi di sistem saraf pusat. Siklooksigenase (COX) inhibitor, biasa disebut obat antiinflamasi non steroid (AINS), seperti ibuprofen, diklofenak, dan naproxen, memiliki efek antiinflamasi dan analgesik/sifat antipiretik di berbagai dosis rejimen. Biasanya, jenis AINS yang diresepkan kurang efektif untuk menghilangkan nyeri muskuloskeletal kronis dan peradangan pada kondisi seperti rheumatoid arthritis (RA) atau osteoarthritis (OA) (Kasturi *et al.*, 2019).

Berikut beberapa klasifikasi obat-obatan anti inflamasi:



Gambar 5. Klasifikasi Obat Analgesik Anti Inflamasi Non Steroid (Obat AINS)
(Sumber: Wilmana, 2016)

II.4.6 Mekanisme Terbentuknya Edema

Pembengkakan jaringan (edema) merupakan salah satu tanda-tanda dari inflamasi. Edema sebagian besar disebabkan oleh aksi langsung dari pelepasan histamin, bradikinin, dan zat lain pada membran mikrovaskuler yang menghasilkan peningkatan permeabilitas mikrovaskuler terhadap makromolekul. Hal ini meningkatkan laju aliran plasma protein dari darah ke jaringan yang menurunkan gradien tekanan osmotik koloid transmural yang mendorong peningkatan filtrasi cairan. Peningkatan filtrasi cairan yang berlebihan ditingkatkan lagi oleh aksi vasodilator dari mediator inflamasi yang meningkatkan aliran darah, luas permukaan perfusi, dan tekanan hidrostatis kapiler (Amelang *et al.*, 1981).

II.5 Complete Freund's Adjuvant (CFA)

Complete Freund's Adjuvant (CFA) adalah emulsi air dalam minyak yang mengandung *Mycobacterium butyricum* atau *Mycobacterium tuberculosis* yang telah dimatikan dan dikeringkan. Komposisi per mL dari CFA adalah: 1 mg *Mycobacterium tuberculosis*, 0,85 mL paraffin cair, dan 0,15 mL *mannide monooleate* (Sigma Aldrich, 2007). CFA digunakan untuk meningkatkan dan merangsang respons imun yang lebih besar daripada antigen biasa. *Incomplete Freund's Adjuvant* (IFA) merupakan bentuk lain dari *Freund's Adjuvant* yang hanya berupa air dalam emulsi minyak dan digunakan pula sebagai penginduksi. Respon inflamasi yang

paling parah pada hewan terlihat setelah beberapa suntikan CFA (Institutional Animal Care and Use Committee, 2020).

Rute normal injeksi CFA adalah intramuskular (IM), intraplantar, subkutan (SC), atau intradermal (ID). CFA tidak boleh diberikan secara intravena. Injeksi ID, khususnya, dapat menyebabkan nekrosis kulit dan pengelupasan. Injeksi intramuskular, terutama di kaki, dapat menyebabkan peradangan dan nekrosis di area yang luas (Institutional Animal Care and Use Committee, 2020).

Seperti ajuvan air dalam minyak lainnya, CFA dan IFA memberikan efek antigenik dan melepaskan antigen dalam jangka waktu yang lama, sehingga menghasilkan respons antibodi yang berkepanjangan. Kedua formulasi tersebut dapat mengakibatkan reaksi yang merugikan. CFA sangat beracun saat diinjeksikan ke hewan laboratorium karena respons inang terhadap minyak pada CFA yang tidak dapat dimetabolisme dan bakteri pada CFA dapat menyebabkan gangguan jaringan sel. Reaksi peradangan yang tidak terlalu parah terjadi bila:

- a) Konsentrasi mikobakteri dalam CFA kurang dari 0,5 mg/mL;
- b) Larutan antigen yang lebih encer ditambahkan, menghasilkan emulsi yang kaya antigen dan pengurangan jumlah emulsi yang diinjeksikan;
- c) Beberapa tempat injeksi dengan minimal volume emulsi disuntikkan di beberapa tempat

- d) Tempat injeksi dipisahkan untuk menghindari penggabungan inflamasi (Sataloff *et al.*, 2015)