



## Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Formaldehid

Pricilia Dona Turangan<sup>1\*</sup>, Widdhi Bodhi<sup>2</sup>, Julianri Sari Lebang<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi

\*Corresponding author email: turanganichie@gmail.com

### INFORMASI ARTIKEL      ABSTRACT

Diterima pada 19 April 2024  
Disetujui pada 8 Juli 2024  
Dipublikasikan pada 16 Juli 2024  
Hal. 653 - 662

*Green betel leaves are known to contain tannin and flavonoid compounds which have the potential to provide anti-inflammatory effects. This study aims to determine the effect of ethanol extract of green betel leaves with several variations as an anti-inflammatory on edema of white rat's paw induced by 1% formaldehyde given intraplantarly. Animals that had been induced by formaldehyde were given ethanol extract of green betel leaves after 30 minute, then the diameter of the rat's paw edema was measured using a caliper. The results showed that the negative control experienced an increase in the percentage of inflammation by 77.87% which was significantly different from the positive control, while the extract test group with doses of 25 mg/200gBW, 30 mg/200gBW, and 40 mg/200gBW could provide a decrease in the percentage value of inflammation respectively. - respectively 34.07%, 21.76%, and 4.80% and all three were not significantly different from the positive control (Asymptotic significance $\geq$ 0.05). Based on research results, ethanol extract of green betel leaves can provide anti-inflammatory effects at a dose of 40 mg/200gBW as the best dose in reducing the diameter of rat paw edema.*

**Keywords :** green betel leaves, anti-inflammatory, inflammation diameter.

### ABSTRAK

Daun sirih hijau diketahui mengandung senyawa tanin dan flavonoid yang potensial dalam memberikan efek antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih hijau dengan beberapa variasi dosis sebagai antiinflamasi terhadap edema telapak kaki tikus putih yang diinduksi formaldehid 1% secara intraplantar. Hewan uji yang telah diinduksi formaldehid diberikan ekstrak etanol daun sirih hijau setelah 30 menit kemudian diukur ketebatan diameter edema kaki tikus menggunakan jangka sorong. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kontrol negatif mengalami peningkatan persentase inflamasi sebesar 77,87% yang berbeda signifikan terhadap kontrol positif sedangkan kelompok uji ekstrak dengan dosis 25 mg/200gBB, 30 mg/200gBB, dan 40 mg/200gBB dapat memberikan penurunan nilai persentase inflamasi secara berturut-turut sebesar 34,07%, 21,76%, dan 4,80% dan ketiganya tidak berbeda secara signifikan terhadap kontrol positif (Signifikansi asimptotik $\geq$ 0,05). Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol daun sirih hijau dapat memberikan efek antiinflamasi dengan dosis 40 mg/200gBB sebagai dosis terbaik dalam menurunkan diameter edema telapak kaki tikus.

**Kata kunci :** daun sirih hijau, antiinflamasi, diameter radang

DOI: 10.35799/pha.13.2024.55130

## PENDAHULUAN

Berdasarkan data statistik Riset Kesehatan Dasar bahwa prevalensi cedera di Indonesia per tahun 2018 sebanyak 9,2%. Dengan jenis luka tertinggi yang dialami masyarakat Indonesia adalah luka yang disebabkan oleh kerusakan jaringan seperti luka lecet atau memar sebanyak 64,1%, diikuti dengan luka robek atau sayat sebanyak 20,1%. Selain itu juga, angka kejadian cedera mengalami peningkatan setiap tahunnya, dimana pada tahun 2013 yaitu sebesar 8,4% dan pada tahun 2018 meningkat sebanyak 0,8% menjadi 9,2%.

Fase inflamasi menjadi salah satu fase penyembuhan kerusakan jaringan yang diikuti dengan fase proliferasi dan remodeling jaringan (Perdanakusuma, 2017). Inflamasi merupakan proses protektif terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh infeksi, trauma fisik, atau zat kimia. Inflamasi adalah mekanisme tubuh untuk melawan organisme, menghancurkan zat iritan, dan membantu memperbaiki jaringan yang rusak. Inflamasi akut merupakan inflamasi yang terjadi karena serangan mendadak, sedangkan inflamasi kronis disebabkan oleh trauma selama beberapa minggu dan diikuti proliferasi jaringan ikat (Katzung, 2018).

Penggunaan obat antiinflamasi dapat digunakan sebagai zat atau obat dalam mengurangi respon tubuh terhadap inflamasi yang berlebihan (Fachri, 2019). Obat antiinflamasi terdiri atas antiinflamasi steroid dan antiinflamasi nonsteroid, namun keduanya diketahui memiliki efek samping diantaranya tukak peptik, atrofi otot dan jaringan hingga gangguan pada ginjal (Rinayanti et al., 2014). Oleh karena itu, pengembangan obat-obatan antiinflamasi dengan pemanfaatan obat yang berasal dari bahan alam terus dilakukan karena efek samping yang diberikan relatif lebih sedikit dibandingkan obat-obatan sintetik (Sumayyah dan Salsabila, 2017). Disamping itu, pemanfaatan dari bahan alami ini memiliki harga yang jauh lebih terjangkau (Carolia & Noventi, 2016).

Tanaman sirih hijau merupakan salah satu jenis tumbuhan yang banyak dimanfaatkan untuk pengobatan. Tanaman sirih merupakan tanaman yang tumbuh subur di sepanjang Asia tropis hingga Afrika Timur, menyebar hampir di seluruh wilayah Indonesia (Pinatik et al., 2017). Daun sirih hijau di Indonesia tidak hanya digunakan sebagai tanaman hias, melainkan banyak manfaat lain yang dapat diperoleh dari daun sirih diantaranya yaitu dapat mencegah kerusakan hati dan ginjal (Hamidy et al., 2009). Dari berbagai hasil penelitian daun sirih, diketahui secara luas memiliki sifat antifungi, antioksidan, antiplatelet, antipiretik, antiinflamasi, antitrombotik, dan sebagai depresan (Sripradha, 2014). Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, golongan metabolit sekunder pada tanaman yang dapat memberikan aktivitas antiinflamasi dengan menghambat peradangan adalah senyawa flavonoid (Manurung & Sumiwi, 2016). Dalam penelitian Nitasari (2019), flavonoid yang terkandung dalam daun sirih hijau dengan menggunakan metode maserasi sebesar 29,08 µg/mL.

Pengujian aktivitas antiinflamasi dapat dilakukan dengan beberapa metode diantaranya adalah metode paw edema, metode pleurisy test, metode kantung granuloma dan metode permeabilitas vaskuler (Vogel, 2002). Pada penelitian digunakan metode paw edema atau pembentukan radang pada kaki tikus putih dengan menggunakan formaldehid 1% sebagai induktor (Payow et al., 2019).

Berdasarkan uraian diatas maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antiinflamasi dari ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap edema pada kaki tikus putih (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi formaldehid.

## METODE PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli–Oktober 2023 di Laboratorium Farmasi Lanjutan, Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi.

## **Alat dan Bahan**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah blender, water bath, alat-alat gelas (pyrex), wadah maserasi (toples), corong pisah, spatula, kertas saring, spuit injeksi, kanula tikus, timbangan analitik, timbangan hewan, stopwatch, jangka sorong, tabung uji (vial), dan kandang tikus.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain daun sirih hijau (*Piper betle* L.), etanol 96%, formaldehid 1%, Na-CMC 0,5%, tablet Natrium Diklofenak, larutan NaCl 0,9%, dan aquades.

## **Prosedur Penelitian**

### **Pengambilan dan Persiapan Sampel**

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun Sirih hijau yang diperoleh dari Desa Kamanga, Kecamatan Tompaso, Minahasa. Daun Sirih segar sebanyak 3 kg dicuci bersih di air mengalir dan ditiriskan. Sampel kemudian dikeringkan dengan cara di-oven pada suhu  $\pm 40^{\circ}\text{C}$ . Sampel yang telah kering selanjutnya dihaluskan dengan cara diblender hingga menjadi serbuk. Serbuk dari simplisia daun sirih hijau kemudian diayak menggunakan ayakan hingga didapat serbuk simplisia yang halus dan seragam.

### **Ekstraksi ekstrak daun sirih hijau**

Daun Sirih diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 500 gram simplisia daun sirih hijau dimasukkan ke dalam toples lalu ditambahkan etanol 96%. Wadah ditutup rapat selama 3 hari, sambil sesekali diaduk. Kemudian dilakukan penyaringan untuk memisahkan filtrat dan residu. Residu kemudian dimaserasi sebanyak 2 kali masing-masing selama 2 hari. Seluruh filtrat yang terkumpul selanjutnya dipekatkan menggunakan water bath pada suhu  $50^{\circ}\text{C}$  hingga didapatkan ekstrak kental.

### **Aklimatisasi Hewan Uji (Tikus Putih)**

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) sebanyak 15 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan 3 ekor tikus di setiap kelompok. Dilakukan adaptasi pada hewan uji terhadap lingkungan laboratorium selama 1 minggu dalam kandang yang dijaga kebersihannya. Hewan uji yang sehat ditandai dengan gerakan yang lincah (Anggreani, 2020).

### **Pembuatan larutan Formaldehid 1%**

Suspensi formaldehid 1% dibuat dengan mengambil sebanyak 2,7 mL formaldehid 37% dan dicampurkan hingga homogen dengan aquadest hingga 100 mL

### **Pembuatan Suspensi Na-CMC 0,5%**

500 mg serbuk Na-CMC ditimbang dengan seksama, kemudian ditambahkan ke dalam aquadest panas sedikit demi sedikit sambil diaduk menggunakan magnetic stirer hingga terbentuk larutan koloidal yang homogen, aquadest terus ditambahkan hingga 100 mL (Asri et al., 2008).

### **Pembuatan Suspensi Natrium Diklofenak**

Tablet natrium diklofenak (setiap tablet mengandung 50 mg natrium diklofenak) sebanyak 20 tablet digerus dan ditimbang (Ditjen POM, 1979), selanjutnya dihitung bobot rata-rata serbuk halus natrium diklofenak dan ditimbang dosis natrium diklofenak untuk pembuatan suspensi dalam 25 mL. Dosis yang didapat kemudian dilarutkan ke dalam suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 25 mL.

### **Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun Sirih Hijau**

Suspensi ekstrak daun sirih hijau (EDSH) dibuat atas 3 kelompok dosis yaitu 125 mg/kg BB tikus, 150 mg/kg BB tikus dan 200 mg/kg BB tikus, dimana masing-masing dosis EDSH dilarutkan ke dalam 25 mL suspensi Na-CMC 0,5% dengan menggunakan magnetic stirer hingga homogen.

## Pengujian Efek Antiinflamasi

Sebelum dilakukan pengujian, hewan terlebih dahulu dipuasakan selama  $\pm 18$  jam dengan tetap diberi minum sebelum dilakukan perlakuan (Angreani, 2020). Dalam pengujian, masing-masing hewan uji ditimbang dan diukur diameter kaki kanan belakang menggunakan jangka sorong. Kemudian, diinjeksikan formaldehid 1% sebanyak 0,1 mL secara subplantar pada kaki kanan belakang. 30 menit setelah penginjeksian, dilakukan pengukuran kembali diameter ketebalan kaki yang mengalami pembengkakan (Suryandari et al., 2021). Selanjutnya, masing-masing hewan uji diberi perlakuan peroral yang dibagi setiap kelompoknya menjadi:

1. Kontrol Positif: diberikan suspensi natrium diklofenak dengan dosis 0,9 mg/200gram BB tikus pada volume pemberian standar sebesar 2 mL/200 gram BB tikus
2. Kontrol Negatif: diberikan suspensi Na-CMC 0,5% dengan volume pemberian standar sebanyak 2 mL
3. EDSH Dosis I : diberikan ekstrak daun sirih hijau dengan dosis 25 mg/200gram BB tikus
4. EDSH Dosis II: diberikan ekstrak daun sirih hijau dengan dosis 30 mg/200gram BB tikus
5. EDSH Dosis III: diberikan ekstrak daun sirih hijau dengan dosis 40 mg/200 gram BB tikus

Setelah dilakukan perlakuan pada masing-masing kelompok, kemudian dilakukan pengukuran diameter ketebalan edema kaki tikus pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, dan 6 dengan jangka sorong. Data pengukuran yang didapatkan kemudian dicatat (Suryandari et al., 2021).

## Analisis Data

Data diameter edema telapak kaki tikus yang telah didapatkan selanjutnya diolah dengan menghitung persentase inhibisi inflamasi. Untuk mendapatkan nilai persentase inhibisi, dilakukan perhitungan persentase inflamasi terlebih dahulu. Berikut rumus persentase inflamasi dan persentase inhibisi inflamasi:

$$\text{Persentase Inflamasi} = \frac{Dt - Do}{Do} \times 100\%$$

$$\text{Persentase Inhibisi Inflamasi} = \frac{a - b}{a} \times 100\%$$

Dimana:

Dt = Diameter kaki tikus setelah waktu t

Do = Diameter awal kaki tikus

a = Persen inflamasi kelompok kontrol negatif

b = Persen perlakuan bahan uji atau kontrol pembanding

Data perhitungan yang telah diperoleh kemudian dianalisis secara statistik dengan menggunakan program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) dengan pengujian non-parametrik Kruskal Wallis. Jika hasil pengujian Kruskal Wallis menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) maka pengujian dilanjutkan dengan uji Post Hoc Test Mann Whitney (Utami, 2016).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (*Piper Betle L.*)

Pada penelitian didapatkan nilai rendemen ekstrak sebesar 4,07%. Menurut Utami et al. (2020), hasil rendemen ekstrak tidak berpengaruh terhadap kadar senyawa metabolit sekunder dalam

hal ini flavonoid yang akan diambil, artinya rendemen ekstrak yang tinggi belum tentu menghasilkan kadar senyawa yang tinggi sebab untuk menarik senyawa aktif bergantung pada mekanisme kerja ekstraksi atau metode ekstraksi yang digunakan. Hasil rendemen yang didapat diketahui dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya jenis dan jumlah pelarut yang digunakan sehingga pelarut mengalami kejenuhan dan mempengaruhi jumlah senyawa target untuk dapat ditarik ke dalam pelarut, hal ini dinyatakan dalam pernyataan Ahmad et al., (2008), bahwa jika jumlah pelarut dinaikkan maka rendemen yang dihasilkan pun akan semakin tinggi pula. Flavonoid diketahui memiliki sensitifitas terhadap suhu panas. Oleh karena itu, dalam penelitian digunakan metode maserasi sebagai metode pengestraksian sampel dikarenakan maserasi merupakan metode perendaman dengan pelarut terhadap senyawa aktif yang sensitif terhadap pemanasan karena prosesnya hanya menggunakan pemanasan dengan suhu yang relatif rendah, sehingga untuk menghindari rusaknya zat aktif maka metode maserasi digunakan dalam metode pengestraksian penelitian ini (Chairunnisa et al., 2019). Dasar pemilihan metode ini juga didukung oleh pernyataan Chaaban et al. (2017), dimana pada suhu 70°C mulai terjadi degradasi senyawa flavonoid yang akan mempengaruhi jumlah senyawa dalam sampel. Selain itu, tanin juga merupakan senyawa aktif yang sensitif terhadap panas yang tinggi, dimana mulai terjadi degradasi senyawa jika suhu melebihi 80°C (Dewi, 2011).

Selain itu, hal yang mendasari hasil dari tingginya rendemen ekstrak adalah pemilihan pelarutnya, pada penelitian digunakan pelarut etanol 96%. Etanol 96% dipilih dibandingkan pelarut lain seperti etanol 70% dikarenakan berkaitan dengan kelarutan senyawa flavonoid yang akan diambil bersifat polar cenderung semi polar (Susanti et al., 2021). Menurut Pujiastuti & El'Zeba (2021), etanol 96% pun bersifat polar cenderung semi polar dibandingkan etanol 70% sehingga mampu menarik senyawa polar maupun non polar pada sampel.

### **Pengujian Antiinflamasi**

Pengujian efek antiinflamasi menggunakan metode hind paw edema atau pembentukan radang pada telapak kaki tikus putih. Dalam penelitian, digunakan larutan formaldehid 1% sebagai induktor. Formaldehid lebih dipilih dibandingkan metode dengan induksi karagenan sebab formaldehid memiliki kelebihan dalam waktu pembentukan inflamasi telapak kaki hewan uji, dimana menurut Dzoyem et al. (2017), formaldehid hanya membutuhkan paling lama sekitar 1 jam untuk membentuk reaksi inflamasi terhadap telapak kaki tikus, sedangkan karagenan sebagai induktor membutuhkan waktu yang lebih lama yaitu sekitar 3 hingga 5 jam setelah penginjeksian (Fehrenbacher et al., 2012). 30 menit setelah dilakukannya penginjeksian, dilakukan penyondean oral setiap kelompok perlakuan yaitu kontrol positif, kontrol negatif dan dosis ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.). Natrium diklofenak adalah salah satu obat antiinflamasi non-steroid yang bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang memiliki peran dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin yang merupakan salah satu mediator inflamasi. Natrium diklofenak sebagai kontrol positif digunakan karena merupakan salah satu obat yang mempunyai efek antiinflamasi dan selalu digunakan pada penelitian-penelitian pengujian efek antiinflamasi. Disamping itu, diketahui bahwa natrium diklofenak memiliki kemampuan absorpsi yang cepat serta efek sampingnya lebih rendah dibandingkan dengan obat-obatan antiinflamasi lainnya seperti piroxicam dan indometasin (Tjay & Raharja, 2002).

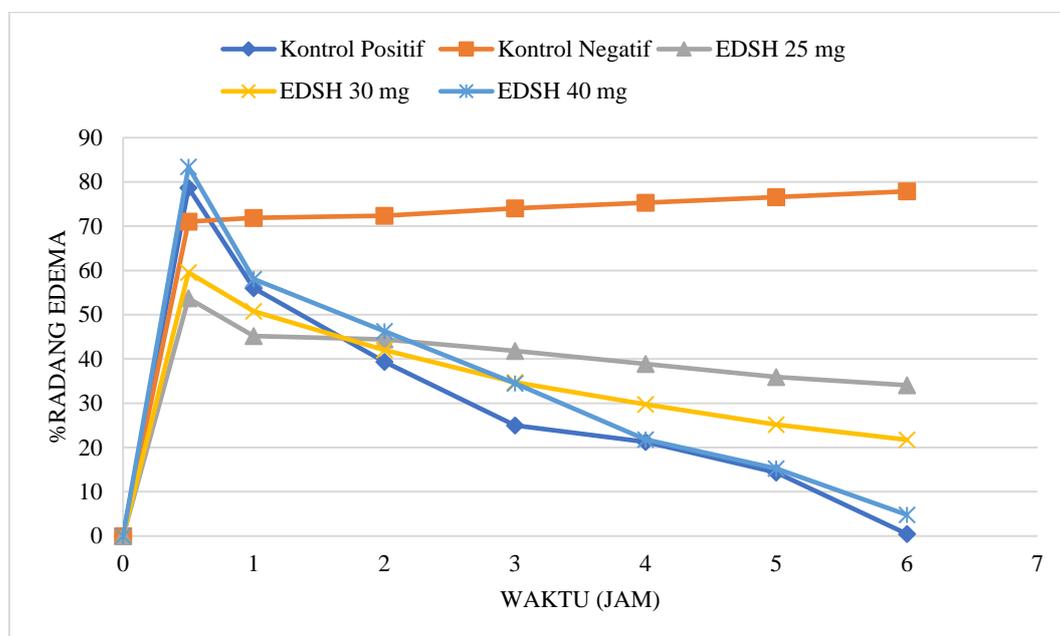
Pengujian antiinflamasi kemudian dilanjutkan dengan pengukuran diameter edema pada waktu-waktu tertentu yaitu jam ke-1, 2, 3, 4, 5, dan 6. Hasil pengukuran diameter edema telapak kaki

tikus dapat dilihat pada Lampiran 10. Berdasarkan hasil tersebut dihitung persentase inflamasi (Lampiran 11 dan 13) dan persentase inhibisi inflamasi (Lampiran 12 dan 14) dan digambarkan nilai dari rata-rata masing-masing persentase melalui tabel dan grafik di bawah ini.

**Tabel 1.** Persentase Rata-rata Inflamasi Diameter Kaki Tikus

Kelompok	Persentase Rata-rata Inflamasi Diameter						
	Menit ke-30	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Kontrol Positif	78,70	56,02	39,35	25,00	21,30	14,35	0,46
Kontrol Negatif	71,06	71,91	72,34	74,04	75,32	76,60	77,87
EDSH 25 mg	53,70	45,19	44,44	41,85	38,89	35,93	34,07
EDSH 30 mg	59,54	50,76	41,98	34,73	29,77	25,19	21,76
EDSH 40 mg	83,41	58,08	46,29	34,50	21,83	15,28	4,80

\*EDSH : Ekstrak Daun Sirih Hijau



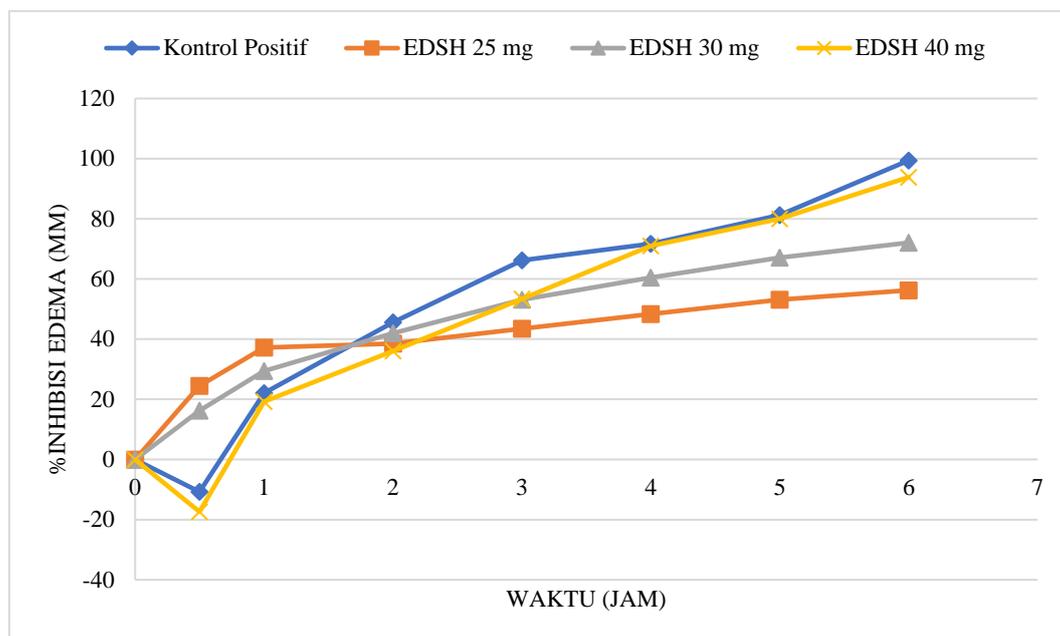
**Gambar 1.** Grafik Persentase Rata-rata Diameter Edema Setiap Kelompok

Pada Gambar 1 dapat dilihat bahwa kontrol negatif mengalami peningkatan persentase inflamasi setiap jam-nya dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Sementara itu, kelompok kontrol positif memberikan penurunan nilai persentase inflamasi dimana peradangan yang terbentuk pada telapak kaki tikus mengalami penurunan diameter pembengkakan, hal ini juga terjadi pada kelompok perlakuan ekstrak (dosis I, II, dan III) yang juga mengalami penurunan setiap waktunya. Gambar 1 juga menunjukkan bahwa persentase inflamasi terbesar pada jam ke-6 yaitu pada kontrol negatif dengan nilai 77,87%. Hal ini menunjukkan bahwa formaldehid 1% sebagai induktor inflamasi merupakan agen penginduksi yang baik dan mampu memberikan peradangan. Selanjutnya, dilakukan perhitungan persentase inhibisi inflamasi yang hasilnya dapat dilihat dan telah digambar pada tabel dan grafik berikut ini:

**Tabel 2.** Persentase Rata-rata Inhibisi Inflamasi Diameter Kaki Tikus

Kelompok	Persentase Rata-rata Inhibisi Inflamasi						
	Menit ke-30	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Kontrol Positif	-10,75	22,10	45,60	66,24	71,73	81,26	99,41
EDSH 25 mg	24,43	37,17	38,56	43,48	48,37	53,10	56,24
EDSH 30 mg	16,21	29,41	41,96	53,09	60,47	67,11	72,06
EDSH 40 mg	-17,37	19,24	36,01	53,41	71,01	80,05	93,83

\*EDSH : Ekstrak Daun Sirih Hijau



**Gambar 2.** Grafik Persentase Rata-rata Inhibisi Diameter Edema Setiap Kelompok

Pada Gambar 2 grafik persentase inhibisi inflamasi, didapatkan bahwa kelompok kontrol positif (natrium diklofenak) memberikan persentase inhibisi terbesar dibandingkan kelompok uji ekstrak yaitu sebesar 99,41% diikuti oleh kelompok dosis III (EDSH 40 mg) yaitu sebesar 93,83%. Efek inhibisi inflamasi oleh kontrol positif, EDSH 40 mg maupun EDSH 30 mg dimulai pada jam ke-1 setelah pemberian secara oral, sedangkan EDSH 25 mg mulai memberikan efek inhibisi inflamasi pada jam ke-3 setelah pemberian dosis per oral dan hanya mampu menginhibisi peradangan yang terjadi pada telapak kaki tikus sebesar 56,24% yang menjadikannya sebagai kelompok perlakuan dengan persentase inhibisi terkecil dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

Hasil persentase radang diameter edema kemudian digunakan dalam analisis data untuk mengetahui kelompok perlakuan terbaik yang dapat memberikan efek antiinflamasi. Data %radang dilakukan pengujian normalitas dan homogenitas, dimana didapatkan nilai signifikansi  $\leq 0,05$  yang menunjukkan bahwa data tidak %radang diameter edema tidak berdistribusi normal dan tidak bervariasi homogen.

Data kemudian dilakukan pengujian non-parametrik Kruskal Wallis. Berdasarkan analisis data Kruskal Wallis didapatkan nilai signifikansi asimptotik  $\leq 0,05$  yang menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan yang berarti efektivitas antiinflamasi setiap kelompok perlakuan yang diberikan tidak sama, maka dilakukan uji lanjutan (Post Hoc Mann-Whitney) dan didapatkan

perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dan kontrol negatif, kontrol negatif dan dosis I (EDSH 25 mg), kontrol negatif dan dosis II (EDSH 30 mg), kontrol negatif dan dosis III (EDSH 40 mg) yang berarti efektivitas antiinflamasi yang diberikan antara kelompok tersebut tidak sama, dimana berdasarkan nilai mean rank kelompok kontrol positif, dosis I, dosis II dan dosis III memiliki nilai persentase radang diameter edema yang lebih rendah dibandingkan kontrol negatif yang menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif dosis I, dosis II dan dosis III memberikan efek antiinflamasi yang lebih baik. Namun, berdasarkan analisis uji lanjutan jika dibandingkan antara kelompok perlakuan kontrol positif dan dosis I (EDSH 25 mg), kontrol positif dan dosis II (EDSH 30 mg), kontrol positif dan dosis III (EDSH 40 mg), dosis I (EDSH 25 mg) dan dosis II (EDSH 30 mg), dosis I (EDSH 25 mg) dan dosis III (EDSH 40 mg), dosis II (EDSH 30 mg) dan dosis III (EDSH 40 mg) didapatkan nilai signifikansi asimptotik  $\geq 0,05$  yang menunjukkan bahwa antara kelompok perlakuan tersebut tidak ada perbedaan yang signifikan yang mengartikan bahwa ekstrak daun sirih hijau memberikan efek antiinflamasi yang sama seperti kontrol positif yaitu natrium diklofenak.

Berdasarkan penelitian Wulandari (2020), ekstrak daun sirih memiliki kadar tanin dan flavonoid berturut-turut sebesar 20,33% dan 5,99%. Adanya efek farmakologis ekstrak sebagai antiinflamasi diketahui dikarenakan terdapat senyawa aktif yang memberikan efek tersebut yaitu tanin dan flavonoid. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian, dimana daun sirih hijau (*Piper betle* L.) positif mengandung flavonoid (Carolia & Noventi, 2016; Kopong & Warditiani, 2022). Selain itu, hal ini ditambahkan oleh penelitian Pratiwi & Muderawan (2016) bahwa mayoritas senyawa aktif yang ada di dalam ekstrak daun sirih hijau adalah golongan fenolik. Menurut Alshalmani (2011), dalam mekanismenya, flavonoid dapat memodulasi aktivitas enzim-enzim seperti fosfolipase A2, siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase. Flavonoid akan menghambat enzim-enzim tersebut sehingga akan mengurangi produksi asam arakidonat (AA), prostaglandin (PG), leukotriene dan nitrat oksida (NO) yang merupakan mediator-mediator dalam inflamasi. Selain itu, flavonoid dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti Tumor Necrosis Factor (TNF), Interleukin (IL-1 $\beta$ ; IL-6) dan interferon- $\gamma$  yang berperan dalam meningkatkan respon peradangan (inflamasi).

Menurut penelitian Anisa et al. (2019), efek antiinflamasi juga dipengaruhi oleh adanya senyawa tanin dalam suatu ekstrak. Dalam mekanismenya, tanin memiliki aktivitas antioksidan yang berperan sebagai antiinflamasi dengan beberapa cara yaitu dengan menghambat produksi oksidan neutrophil, monosit dan makrofag yang digunakan sel untuk menyerang patogen. Inhibisi produksi oksidan memengaruhi pada penurunan pembentukan Hidrogen Peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) juga mempengaruhi penghambatan produksi asam hipoklorit (HOCl) dan hidroksil (OH) yang merupakan zat-zat toksik prooksidatif yang dihasilkan oleh sel imun dalam proses inflamasi.

## KESIMPULAN

1. Ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) memiliki pengaruh efektivitas sebagai antiinflamasi yang ditandai dengan adanya penurunan nilai persentase inflamasi edema pada telapak kaki tikus setiap kelompok uji ekstrak baik pada dosis 25 mg/200 gram BB, 30 mg/200 gram BB dan 40 mg/200 gram BB tikus.
2. Setiap kelompok uji ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) memberikan penurunan nilai persentase inflamasi seiring dengan bertambah dosis. Dosis 40 mg/200 gram BB tikus memberikan efektivitas antiinflamasi terbaik dengan nilai sebesar 4,80%.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A.L., C.Y. Chan, S.R.A. Shukor dan M.D. Mashitah. 2008. Recovery of Oil and Carotenes from Palm Oil Mill. *Chemical Engineering Journal*. 141:383-386.
- Anggreani, S., M. Sangi dan F. Fatimah. 2020. Aktivitas Anti-inflamasi Ekstrak Etanol Tepung Pelepeh Aren (*Arenga pinnanta*). *Chem. Prog.* 13(2):123-127.

- Anisa, N., N.A. Amaliah, P.M. Al Haq dan A.N. Arifin. 2019. Efektifitas Anti Inflamasi Daun Mangga (*Mangifera indica*) Terhadap Luka Bakar Derajat Dua. *Jurnal Sainsmat*. 8(1):1-7.
- Asri, M.S.R., Winarni, N. Auliah dan N. Bachri. 2023. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tunas Rebung (*Bamusa SP*) pada Kaki Tikus Wistar Jantan yang diinduksi Karagenan. *Journal of Pharmaceutical Science and Herbal Technology*. 1(1):27-32.
- Carolia, N. dan W. Noventi. 2016. Potensi Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) sebagai alternatif Terapi *Acne vulgaris*. *Majority*. 5(1):140-145.
- Chaaban, H., I. Ioannous, L. Chebil, M. Slimane, C. Gerardin dan C. Paris. 2017. Effect of Heat Processing on Thermal Stability and Antioxidant Activity of Six Flavonoids. *J Food Process Press*. 41(5):1-6.
- Chairunnisa, S., N.M. Wartini dan L. Suhendra. 2019. Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana L.*) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*. 7(4):551-560.
- Dewi, R.A.S. 2011. Uji Kualitatif dan Kuantitatif Tanin pada Kulit Batang dan Daun Belimbing Wuluh (*Avverhoa bilimbi L*) Secara Spektrofotometri Mengguankan Pereaksi Biru Prusia. Universitas Surabaya.
- Dzoyem, J.P., L.J. McGaw, V. Kuete dan U. Bakowsky. 2017. *Medical Spices and Vegetables from Africa: Chapter 9-Anti-inflammatory and Anti-nociceptive Activities of African Spices and Vegetables*. Elsevier.
- Fachri, H.O. 2019. Khasiat Ekstrak Buah Markisa Kuning (*P. Edulis Sims*) sebagai Antiinflamasi Terhadap Jumlah Monosit pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) [skripsi]. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jember.
- Fehrenbacher, J.C., M.R. Vasko dan D.B. Duarte. 2012. Models of Inflammation: Carragenan- or Complete Freund's Adjuvant-Induced Edema and Hypersensitivity in the Rat. *Curr Protoc Pharmacol*.
- Hamidy, M.Y., Z. Malik dan R.M. Machyar. 2009. Gambaran Histopatologi Kerusakan Hati Mencit yang diproteksi dengan Air Rebusan Daun Sirih (*Pipper Betle Linn*). *Jurnal Ilmu Kedokteran*. 3(1):40-48.
- Katzung, B.G. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*. Edisi ke-14. McGraw-Hill Education, United States of America.
- Kopong, M.V.U. dan N.K. Warditiani. 2022. Potensi Daun Sirih (*Piper betle L.*) dan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) sebagai Antioksidan. *Humantech: Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*. 2(3):710-729.
- Manurung, N.R.M dan S.A. Sumiwi. 2016. Aktivitas Antiinflamasi berbagai Tanaman diduga Berasa dari Flavonoid. *Farmaka*. 14(2):111-123.
- Nitasari, Diana. 2019. Perbandingan Kadar Flavonoid Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Hasil Maserasi dan Perkolasi Berdasarkan Anaalisa Spektrofotometri UV-Vis [Diploma Thesis]. Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang.
- Payow, C.M., W. Maarisit, Hariyadi, E.Z.Z.S Karundeng dan C. Sambou. 2019. Uji Anti-inflamasi Daun Pangi Pangi edule Reinw pada Tikus Putih *Rattus norvegicus* yang diinduksi Formalin. 2(2):40-47.
- Perdanakusuma, D.S. 2017. *Cara Mudah Merawat Luka*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Pinatik, N.J, W.B.S. Joseph dan R.H. Akili. 2017. Efektivitas Daun Sirih Hijau (*Piper betle Linn.*) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. *Kesmas Jurnal Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi*. 6(4):1-9.
- Pratiwi, N.P.R.K. dan I.W. Muderawan. 2016. Analisis Kandungan Kimia Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle*) dengan GC-MS. FMIPA Undiksha.

- Pujiastuti, E. dan D. El'Zeba. 2021. Perbandingan Kadar Flavonoid Total EKstrak Etanol 70% dan 96% Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan Spektrofotometri. *Cendekia Journal of Pharmacy*. 5(1):28-43.
- Rinayanti, A., D. Ema dan A. Melisha. 2014. Uji Efek Antiinflamasi Fraksi Air Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Sheff.) Boerl.) Terhadap Tikus Putih (*Ratus norvegicus* L.). *pharm Sci Res*. 1(2):78-85.
- Sripradha, S. 2014. Betle leaf-The green gold. *J.Pharm.sci & Rev*. 6(1):36-37.
- Sumayyah, S. dan N. Salsabila. 2017. Obat Tradisional: Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Majalah Farmasetika*. 2(5):1-4.
- Suryandari, S.S., E.D. Queljoe dan O.S. Datu. 2021. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sesewanua (*Clerodendrum squamatum* Vahl.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Karagenan. *Pharmacon*. 10(3):1025-1032.
- Susanti, R.S. Sundari, L.R. Rizkuloh, dan R. Mardianingrum. 2021. Pengaruh Perbedaan Pelarut Terhadap Kadar Fenol Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Gadung (*Dioscorea hispida* Dennst.). *Biopropoal Industri Kementerian Perindustrian RI*. 12(1):43-49.
- Tjay, T. H., dan Raharja. 2002. Obat-Obat Penting. Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi ke-5. PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.
- Utami, S.A. 2016. Uji Efek Antiinflamasi Topikal EKstrak Milk Thistle® pada Jumlah Neutrofil dan Ekspresi COX-2 Mencit Betina Terinduksi Karagenin [skripsi]. Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Vogel, H.G. 2002. *Drug Discovery Design and Evaluation*. Springer, New York.