

**UJI EFEK ANTIINFLAMASI TOPIKAL SEDIAAN KRIM FRAKSI ETIL
ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia siamea* L.) TERHADAP MENCIT PUTIH
(*Mus musculus albinus*)**

**(Test of Anti-Inflammatory Effect of the Topical Cream Preparations of Ethil
Acetat Fraction of Johar Leaves (*Cassia siamea* Lamk) in White Mice (*Mus
musculus albinus*)**

SKRIPSI



Oleh :

AUDRI NANDIA APRIYANTI

4161008

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA**

2020

**UJI EFEK ANTIINFLAMASI TOPIKAL SEDIAAN KRIM
FRAKSI ETIL ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia siamea* L.)
TERHADAP MENCIT PUTIH (*Mus musculus albinus*)**

(Test of Anti-Inflammatory Effect of the Topical Cream
Preparations of Ethil Acetat Fraction of Johar Leaves (*Cassia
siamea* Lamk) in White Mice (*Mus musculus albinus*)

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai Sarjana
Farmasi (S.Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah
Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional di Surakarta**

Oleh :

AUDRI NANDIA APRIYANTI

4161008

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA**

2020

PENGESAHAN SKRIPSI

UJI EFEK ANTIINFLAMASI TOPIKAL SEDIAAN KRIM FRAKSI ETIL ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia siamea* L.) TERHADAP MENCIT PUTIH (*Mus musculus albinus*)

(Test of Anti-Inflammatory Effect of the Topical Cream Preparations of Ethil Acetat
Fraction of Johar Leaves (*Cassia siamea* Lamk) in White Mice (*Mus musculus
albinus*)

Oleh:

AUDRI NANDIA APRIYANTI

4161008

Dipertahankan dihadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi
Ilmu Kesehatan Nasional pada tanggal: 3 September 2020

Mengetahui

Pembimbing Utama

Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

Ketua Program Studi,

apt. Diah Pratimasari, M.Farm

Pembimbing Pendamping

apt. Lusia Murtiswi, S. Farm., M. Sc

apt. Eka Wisnu K, M.Farm

Tim Penguji

Ketua : Muhammad Saiful Amin, S.Far., M.Si

Anggota :

1. apt. Dwi Saryanti, S.Farm, M.Sc.

2. apt. Diah Pratimasari, M.Farm.

3. apt. Eka Wisnu K, M.Farm.

1. _____

3. _____

2. _____

Dengan Menyebut Nama Allah SWT

Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang

“Dan orang-orang yang berjihad untuk (mencari keridhaan) Kami, benar-benar akan Kami tunjukkan kepada mereka jalan-jalan Kami. Dan sesungguhnya Allah benar-benar beserta orang-orang yang berbuat baik.”

(Al-Ankabuut: 69)

Karya ini saya persembahkan kepada

Ayah dan Bunda Tercinta,

Kakak dan adikku tersayang

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 12 Agustus 2020

Peneliti



(Audri Nandia Apriyanti)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat mengajukan skripsi yang berjudul “UJI EFEK ANTIINFLAMASI TOPIKAL SEDIAAN KRIM FRAKSI ETIL ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia siamea* L.) TERHADAP MENCIT PUTIH (*Mus musculus albinus*) “. Shalawat dan salam disampaikan kepada Rasulullah Shalallahu ‘Alaihi Wassalam sebagai contoh tauladan bagi kehidupan.

Penyusunan skripsi ini diajukan untuk memenuhi persyaratan siding sarjana Program Studi Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.

Sebagai manusia dengan segala keterbatasan dan kekurangannya penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan skripsi ini tidak lepas dari salah dan khilaf. Untuk itu penulis mengharapkan adanya masukan dari pihak yang berkepentingan, yang dapat menjadi tambahan ilmu yang maslahat bagi penulis untuk masa depan.

Dalam penulisan skripsi ini Penulis telah mendapat banyak bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, Penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah membimbing dan membantu atas kelancaran penulisan skripsi ini, terutama kepada:

1. Bapak apt. Hartono, S.Si., M.Si selaku ketua STIKES Nasional.
2. Ibu apt, Lusia Murtisiwi, M.Sc selaku ketua program studi S1 Farmasi STIKES Nasional.

3. Pembimbing utama Penulis, ibu apt. Diah Pratimasari, M.Farm dan pembimbing kedua bapak apt. Eka Wisnu K, M.Farm atas segala bimbingan, arahan, dan motivasi beliau Penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini.
4. Bapak Muhammad Saiful Amin, S.Far., M.Si dan ibu Apt ., Dwi Saryanti, S.Farm, M.Sc selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik yang sangat membangun untuk penelitian ini.
5. Dosen dan staf pengajar di Program Studi S1 Farmasi STIKES Nasional yang telah memberikan perhatian, nasehat dan bimbingan selama perkuliahan
6. Orang tua tercinta yang penulis hormati dan sayangi yang tak henti-hentinya memberikan nasehat, dorongan, bantuan dan kasih sayang yang tulus dan ikhlas sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi.
7. Keluarga besarku atas segala perhatian, dukungan dan motivasi yang menyertai penulis selama menempuh pendidikan di STIKES Nasional.
8. Teman-teman Farmasi angkatan 2016 atas dukungan dan kebersamaannya selama ini.
9. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam penelitian ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga semua kebaikan yang telah diberikan mendapat balasan yang berlipat ganda dari Allah SWT, Amin. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan menambah informasi untuk perkembangan ilmu dan teknologi dibidang farmasi khususnya terkait bahan alam.

Sukoharjo, Juli 2020
Penulis

Audri Nandia Apriyanti

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Inflamasi.....	5
1. Pengertian Inflamasi.....	5

2. Pembagian Inflamasi dan Tanda-Tanda Inflamasi.....	5
3. Mekanisme Terjadinya Inflamasi.....	6
B. Anti-Inflamasi	6
C. Karagenin	8
D. Daun Johar (<i>Cassia siamea</i> L.).....	9
1. Karakteristik Tanaman Daun Johar.....	9
2. Kandungan dan Manfaat Daun Johar	11
E. Ekstraksi.....	11
F. Fraksinasi	12
G. Krim	13
H. Kulit.....	15
I. Landasan Teori.....	16
J. Hipotesis.....	17
K. Kerangka Konsep Penelitian.....	18
BAB III. METODE PENELITIAN	19
A. Desain Penelitian.....	19
B. Instrumen Penelitian.....	19
C. Variabel Penelitian	20
D. Definisi Operasional.....	20
E. Jalannya Penelitian.....	21
F. Analisis Data	32
G. Alur Penelitian	33

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
A. Persiapan dan Pembuatan Ekstrak Daun Johar (<i>Cassia siamea</i> L.).....	34
1. Persiapan dan Pengeringan Daun Johar	34
2. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Johar	35
B. Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	37
C. Hasil Skrining Fitokimia	38
D. Hasil Uji Sifat Fisik Krim	43
E. Uji Pendahuluan.....	49
F. Pengujian Efek Antiinflamasi dengan Metode Udema.....	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	56
A. Kesimpulan	56
B. Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun Johar (<i>Cassia siamea</i> L)	9
Gambar 2. Kerangka Konsep Penelitian	18
Gambar 3. Skema Alur Penelitian.....	33
Gambar 4. Reaksi Identifikasi Flavonoid dengan NaOH.....	39
Gambar 5. Reaksi Pembentukan Garam Flavilium.....	40
Gambar 6. Reaksi Pembentukan Kompleks Endapan Kalium-Alkaloid	41
Gambar 7. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Tanin dengan Kation Fe ³⁺	42
Gambar 8. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Fenolik dengan FeCl ₃	43
Gambar 9. Kurva rata-rata selisih tebal lipat kulit punggung mencit dari waktu pengukuran 1 jam hingga 6 jam.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula krim M/A	25
Tabel 2. Persen hasil berat kering terhadap berat basah	34
Tabel 3. Persen hasil ekstrak etanol daun johar	37
Tabel 4. Hasil identifikasi senyawa metabolit sekunder	38
Tabel 5. Hasil uji organoleptis	43
Tabel 6. Hasil Uji Homogenitas.....	44
Tabel 7. Hasil Pengukuran viskositas	45
Tabel 8. Hasil Uji Daya Sebar.....	46
Tabel 9. Hasil uji daya lekat krim	46
Tabel 10. Hasil Pengukuran pH	48
Tabel 11. Hasil Uji Stabilitas Krim.....	49
Table 12. Rata-rata AUC Total Tiap Kelompok Perlakuan.....	53
Table 13. Rata-rata Persen (%) Penghambatan Inflamasi.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat keterangan sehat hewan uji	66
Lampiran 2. Bahan yang digunakan dalam penelitian	67
Lampiran 3. Proses pembuatan ekstrak etanol daun johar	69
Lampiran 4. Proses pembuatan fraksi etil asetat daun johar	70
Lampiran 5. Skrining Fitokimia	72
Lampiran 6. Pembuatan Krim	73
Lampiran 7. Uji Sifat Fisik Krim	77
Lampiran 8. Data Perhitungan	78
Lampiran 9. Tabel Rata-Rata Tebal Lipat Kulit Uji Pendahuluan.....	79
Lampiran 10. Perhitungan nilai AUC	80
Lampiran 11. Tabel Hasil AUC	85
Lampiran 12. Perhitungan Penghambatan Inflamasi (%)	87
Lampiran 13. Tabel Hasil Perhitungan Penghambatan Inflamasi (%).....	89
Lampiran 14. Hasil analisis statistik uji normalitas dengan uji <i>Shapiro-Wilk</i> pada nilai AUC	90
Lampiran 15. Hasil pengujian <i>One Way</i> ANOVA pada nilai AUC.....	95
Lampiran 16. Hasil pengujian uji <i>Post Hoc</i> dengan uji <i>Tukey</i> pada nilai AUC.....	97
Lampiran 17. Hasil analisis statistik uji normalitas dengan uji <i>Shapiro-Wilk</i>	101
Lampiran 18. Hasil pengujian <i>One Way</i> ANOVA pada nilai Persen	106
Lampiran 19. Hasil pengujian uji <i>Post Hoc</i> dengan uji <i>Tukey</i> pada nilai Persen Penghambatan Inflamasi	108

DAFTAR SINGKATAN

NSAID	<i>Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs</i>
COX-1	<i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
FEADJ	Fraksi Etil Asetat Daun Johar
AUC	Area under the Curve

INTISARI

Inflamasi adalah suatu usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang tubuh, menghilangkan zat iritan, dan meningkatkan derajat perbaikan jaringan. Daun johar memiliki kandungan senyawa kimia berupa alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, barakol, sitosterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi dari fraksi etil asetat daun johar secara topikal, mengetahui konsentrasi optimum fraksi etil asetat daun johar dalam sediaan krim, dan mengetahui sifat fisik dari krim fraksi etil asetat daun johar dan stabilitas krim.

Daun johar (*Cassia siamea* L.) diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan etanol 70%. Ekstrak etanol daun johar difraksinasi dengan pelarut air, n-heksan dan etil asetat. Fraksi etil asetat daun johar dibuat krim dengan konsentrasi 2,5%, 5% dan 10%. Basis dan ketiga formula diuji mutu sifat fisik krim meliputi uji organoleptis, homogenitas, viskositas, daya sebar, daya lekat, tipe krim, pH dan stabilitas krim. Penentuan efek antiinflamasi dilakukan dengan mengukur tebal lipatan kulit punggung mencit. Data yang diperoleh dianalisis statistik One Way Anova dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa krim fraksi etil asetat daun dapat memberikan efek antiinflamasi topikal terhadap mencit putih yang diinduksi karagenin dengan konsentrasi efektif yaitu 5% dengan (%PI) sebesar 36,67%. Krim fraksi etil asetat daun johar dengan konsentrasi 2,5% dan 5% memenuhi persyaratan uji sifat fisik krim, namun krim dengan konsentrasi 10% tidak memenuhi persyaratan pada uji pH. Dan krim fraksi etil asetat daun johar stabil dalam penyimpanan 1 bulan.

Kata kunci : Daun johar, Fraksinasi, Krim, Antiinflamasi.

ABSTRACT

Inflammation is an attempt by the body to inactivate or damage organisms that attack the body, remove irritants, and increase the degree of tissue repair. Johar leaves contain chemical compounds in the form of alkaloids, saponins, tannins, flavonoids, barracol, sitosterol. This study aims to determine the anti-inflammatory effect of the johar leaf ethyl acetate fraction topically, to determine the optimum concentration of johar leaf ethyl acetate fraction in cream preparations, and to determine the physical properties of the johar leaf ethyl acetate fraction cream and cream saturation.

The leaves of johar (*Cassia siamea* L.) were extracted using the maceration method with 70% ethanol. The ethanol extract of johar leaves was fractionated with water, n-hexane and ethyl acetate as solvents. The ethyl acetate fraction of johar leaves was made cream with a concentration of 2.5%, 5% and 10%. The basis and the three formulas were tested for the physical quality of the cream including the organoleptic test, homogeneity, viscosity, spreadability, adhesion, cream type, pH and cream stability. The anti-inflammatory effect was determined by measuring the thickness of the back skin of the mice. The data obtained were analyzed statistically One Way Anova with a confidence level of 95% to determine that there were significant differences between treatment groups.

The results showed that the leaf ethyl acetate fraction cream could provide topical anti-inflammatory effects on carrageenan-induced white mice with an effective concentration of 5% with (% PI) of 36.67%. The ethyl acetate fraction of johar leaves with a concentration of 2.5% and 5% fulfilled the requirements for the physical properties of the cream, but the cream with a concentration of 10% did not meet the requirements in the pH test. And the ethyl acetate fraction cream of johar leaves was stable in 1 month storage.

Key words: Johar leaves, Fractionation, Cream, Anti-inflammatory.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi adalah suatu usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang tubuh, menghilangkan zat iritan, dan meningkatkan derajat perbaikan jaringan (Pramitaningastuti dan Anggraeny, 2017). Terjadinya inflamasi pada jaringan ditandai dengan panas, kemerahan, pembengkakan dan nyeri (Freire dan Van Dyke, 2013).

Umumnya pengobatan yang dipakai untuk mengatasi inflamasi yaitu obat-obat golongan NSAID (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs*) dan steroid yang berguna untuk mengurangi pembengkakan dan rasa sakit peradangan. Penggunaan NSAID jangka panjang dapat menyebabkan efek samping seperti tukak lambung, toksisitas jantung dan lainnya. Steroid dapat menekan sistem kekebalan tubuh dan memicu disfungsi ekskresi, hipertensi, kram dan pusing, penglihatan dan masalah alergi (Katzung, 2013).

Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan obat sintetis, maka masyarakat lebih memilih penggunaan bahan alam sebagai alternatif pengobatan. Penggunaan bahan alam, baik sebagai obat maupun tujuan lain cenderung meningkat, terlebih dengan adanya *back to nature*. Obat yang berasal dari alam memiliki kelebihan dibandingkan obat sintetis, salah satu kelebihannya yaitu efek samping yang ditimbulkan relatif rendah. Perlu disadari bahwa penggunaan obat yang

berasal dari alam ada juga yang berbahaya jika penggunaannya melewati dosis dan konsentrasi yang aman (Katno, 2008). Salah satu bahan alam yang dimanfaatkan untuk pengobatan alami yaitu tanaman daun johar (*Cassia siamea* L.). Beberapa penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun johar memiliki efek hepatoprotektor (Rahman *et al*, 2017), antioksidan (Ningrum *et al*, 2017), antijamur (Pine *et al*, 2018), mempengaruhi sistem imun (Kusmardi *et al*, 2006), analgesik dan antiinflamasi (Ntandou *et al*, 2010).

Pengujian efek antiinflamasi daun johar secara oral (*Cassia siamea* L.) oleh Amirah dan Herman (2015) menunjukkan bahwa fraksi kloroform daun johar dengan dosis 75 mg/kg BB memiliki kemampuan aktivitas antiinflamasi dengan presentase penghambatan inflamasi sebesar 44,88% melalui metode *rat hind paw edema*. Daun johar memiliki kandungan senyawa kimia berupa alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, barakol, sitosterol (Lakshmi, 2013). Diketahui bahwa sifat kelarutan flavonoid ada dua bentuk, yaitu larut dalam pelarut polar dan pelarut yang non polar. Pelarut polar yang umumnya digunakan seperti etanol, methanol, butanol, aseton dan air. Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air. Sebaliknya aglikon yang kurang polar seperti isoflavon, flavanon, flavon serta flavonol yang termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform (Markham, 1988; Widiyanto, 2007). Kandungan flavonoid berupa flavon dan isoflavon inilah yang kemungkinan dapat memberikan efek antiinflamasi dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase. Penghambatan

jalur siklooksigenase secara langsung akan menghambat produksi prostaglandin yang merupakan salah satu mediator inflamasi (Robak, 1996; Nijveldt *et al.*, 2001).

Peneliti pada penelitian ini ingin mengembangkan penelitian sebelumnya yaitu fraksi kloroform daun johar yang diubah menjadi fraksi etil asetat daun johar yang akan dibuat sediaan topikal untuk kemudahan pengaplikasian zat aktif pada kulit dan memberikan efek lokal sebagai antiinflamasi (Syamsuni, 2006). Efek obat dengan pemberian topikal akan lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara oral. Pemberian obat secara topikal dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi obat dengan menghindari *first-pass elimination* pada hati (Gunani, 2009). Keuntungan menggunakan obat antiinflamasi dalam sediaan topikal dibandingkan dengan oral, yaitu tidak melewati *hepatic first pass metabolism*, mudah penggunaannya, meningkatkan kepatuhan, serta mudah untuk penghentian pengobatan jika dikehendaki (Moody, 2010).

Sediaan topikal yang akan dibuat berupa sediaan krim dari fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) sebagai antiinflamasi. Alasan memilih sediaan topikal berupa krim karena secara umum sediaan krim lebih banyak disukai. Hal ini terkait dengan pemakaiannya yang sederhana (krim lebih mudah disebarkan atau dioleskan dan lebih tidak berlemak) (Syaifullah dan Kuswahyuning, 2008).

Penelitian ini diharapkan agar menghasilkan sediaan krim sebagai antiinflamasi dari fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) dapat memberikan efek antiinflamasi pada mencit yang diinduksi karagenin dan dapat memberikan efek yang lebih baik dibandingkan pemberian secara oral.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah krim fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) memiliki efek antiinflamasi topikal terhadap mencit putih yang diinduksi karagenin?
2. Berapakah konsentrasi optimum krim fraksi etil asetat daun johar mampu menunjukkan efek sebagai antiinflamsi topikal pada mencit yang diinduksi karagenin?
3. Bagaimana sifat fisik dari krim fraksi etil asetat daun johar dan stabilitas krim fraksi etil asetat daun johar?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek antiinflamasi dari fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) secara topikal terhadap mencit yang diinduksi karagenin.
2. Untuk mengetahui konsentrasi optimum fraksi etil asetat daun johar dalam sediaan krim sebagai antiinflamsi topikal terhadap mencit yang diinduksi karagenin.
3. Untuk mengetahui sifat fisik dari krim fraksi etil asetat daun johar dan sabilitas krim fraksi etil asetat daun johar.

D. Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan informasi untuk mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional.
2. Dapat memberikan sumber informasi tambahan tentang penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional khususnya daun johar (*Cassia siamea* L.).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental yakni dengan menguji sediaan topikal fraksi etil asetat daun johar terhadap mencit putih yang diinduksi karagenin untuk mengetahui efek antiinflamasi dengan adanya perbedaan konsentrasi.

B. Instrumen Penelitian

1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan, tempat minum dan makan hewan, blender philips, gelas ukur pyrex, beaker glass pyrex, timbang analitik OHAUS, rotary evaporator IKA RV10, corong pisah pyrex, batang pengaduk, jarum suntik disposable syringe, penghitung waktu (stopwatch), mortir dan stamper, kertas saring, cawan porselin, timbangan hewan uji, aluminium foil, spidol, tissue, pipet tetes, spatel, sudip, waterbath, oven, plat kaca, kaca arloji supertek, anak timbangan, alat viscometer Rion, alat indikator pH Universal, jangka sorong.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun johar (*Cassia siamea* L.) dari Dusun Ngledok RT 01/08 Desa Sroyo, Jaten, Karanganyar, etanol 70%, karagenin, asam stearat, triethanolamin, adeps lanae, paraffin liquid,

nipagin, aquadest, krim perontok bulu, krim hidrokortison 2,5%, N-Hexan, etil asetat, mencit putih jantan dan makanan mencit pellet BR.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi konsentrasi fraksi etil asetat daun johar.

2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini antara lain daya anti inflamasi dan sifat fisik sediaan krim.

3. Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini antara lain kondisi ruangan mencit, jenis mencit, umur mencit dan makanan mencit.

D. Defenisi Operasional

1. Fraksi etil asetat daun johar adalah fraksi etil asetat yang didapatkan dari ekstrak kental daun johar yang difraksi menggunakan pelarut etil asetat sebagai pelarut dengan metode fraksinasi.
2. Konsentrasi optimum adalah konsentrasi fraksi etil asetat daun johar yang memiliki aktivitas penghambatan yang paling baik dan memenuhi kriteria sifat fisik krim yang baik

3. Daya antiinflamasi adalah kemampuan bahan uji untuk mengurangi udem pada kulit punggung mencit yang diinduksi karagenin.
4. Krim FEADJ 2,5 % adalah krim M/A yang mengandung fraksi etil asetat daun johar sebanyak 2,5%
5. Krim FEADJ 5 % adalah krim M/A yang mengandung fraksi etil asetat daun johar sebanyak 5%
6. Krim FEADJ 10 % adalah krim M/A yang mengandung fraksi etil asetat daun johar sebanyak 10%

E. Jalannya Penelitian

1. Pengumpulan Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah daun johar yang masih segar berwarna hijau, yang diambil dari Dusun Ngledok RT 01/08 Desa Sroyo, Jaten, Karanganyar.

2. Penyiapan Sampel

Daun johar sebanyak 2 kg dilakukan sortasi basah. Sortasi basah bertujuan memisahkan bagian tanaman yang digunakan dengan bagian tanaman lain atau bagian tanaman yang digunakan. Daun johar yang telah disortasi, dicuci bersih dan dikeringkan pada suhu 50°C menggunakan oven. Setelah kering, simplisia disortasi kering kemudian ditimbang kembali dan simplisia diserbukkan. Serbuk simplisia selanjutnya diekstraksi dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%.

3. Ekstraksi Simplisia

Daun johar ditimbang sebanyak 750 gram, kemudian dimasukkan ke dalam wadah maserasi. Sampel ditambah dengan pelarut etanol 70% sebanyak 5630 mL. Proses maserasi dilakukan didalam wadah berwarna gelap yang ditutup rapat selama 3 x 24 jam sambil sesekali diaduk per hari. Maserat yang didapat disaring dengan kain flannel (filtrat 1) dan sisanya diekstrak kembali dengan etanol 70% sebanyak 1870 mL selama 2 x 24 jam lalu disaring (filtrat 2). Filtrat 1 dan filtrat 2 dikumpulkan kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Ekstrak yang diperoleh diuapkan dengan *waterbath* untuk menghasilkan ekstrak kental.

4. Fraksinasi Ekstrak Kental

Ekstrak kental daun johar difraksinasi menggunakan pelarut yang memiliki kepolaran berbeda. Sebelumnya ditimbang sebanyak 50 gram dilarutkan ke dalam 10 mL air suling diaduk sampai homogenkan, jika terdapat endapan maka dilakukan penyaringan selain dengan tujuan mendapatkan ekstrak yang jernih juga memudahkan dalam proses fraksinasi. Selanjutnya, difraksinasi dengan menggunakan corong pisah secara berurutan dengan ekstraksi cair-cair. Kemudian fraksinasi dengan pelarut non polar yaitu n-hexan sebanyak 50 mL, diperoleh fraksi n-heksan dan fraksi air. Selanjutnya fraksi air difraksinasi menggunakan pelarut semi polar yaitu etil asetat sebanyak 50 mL, pisahkan fraksi etil asetat. Fraksi dilakukan hingga didapatkan larutan bening dengan menggunakan 50 ml pelarut untuk sekali penyarian, dengan tujuan mengoptimalkan pemisahan senyawa. Hasil fraksi etil asetat dievaporator

menggunakan rotary evaporator, kemudian dipekatkan dengan waterbath hingga diperoleh fraksi kental (Maharani *et al.*, 2017).

5. Skrining Fitokimia

a. Identifikasi Flavonoid

Sebanyak 0,1 gram fraksi etil asetat dilarutkan dalam 10 mL etanol kemudian dibagi kedalam tiga tabung reaksi. Tabung pertama digunakan sebagai kontrol positif, tabung kedua berisi sampel ditambah NaOH, dan tabung ketiga berisi sampel ditambah H₂SO₄ pekat. Perubahan warna yang terjadi pada tabung kedua, dan ketiga diamati dan dibandingkan dengan tabung kontrol positif. Jika terjadi perubahan warna, maka sampel positif mengandung flavonoid (Gafur *et al.*, 2013).

b. Identifikasi Alkaloid

Sebanyak 0,5 gram fraksi etil asetat ditambahkan 2 mL etanol 70% kemudian diaduk. Campuran disaring dan ke dalam filtrat ditambahkan sedikit air panas. Setelah dingin, campuran disaring ditambahkan 3 tetes HCl pekat dan 2-3 tetes pereaksi Mayer ditambahkan ke dalam filtrat. Jika sampel menjadi keruh atau terbentuk endapan menunjukkan sampel positif mengandung alkaloid (Gafur *et al.*, 2013).

c. Identifikasi Saponin

Sebanyak 0,1 gram fraksi etil asetat dilarutkan dalam 15 mL air panas dan dipanaskan selama 5 menit. Campuran disaring dan filtratnya dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dikocok hingga berbusa/berbuih,

kemudian ditambahkan HCl 2 N. Sampel dikatakan positif mengandung saponin jika busa/buih bertahan selama 10 menit (Gafur *et al.*, 2013).

d. Identifikasi Tanin

Sebanyak 0,1 gram fraksi etil asetat dilarutkan ke dalam metanol, selanjutnya ditambahkan 2-3 tetes larutan FeCl_3 1%. Sampel dinyatakan positif mengandung tanin jika terbentuk warna coklat kehijauan, biru kehitaman dan hijau kehitaman (Gafur *et al.*, 2013).

e. Identifikasi Fenolik

Sebanyak 0,1 gram fraksi etil asetat ditambahkan 20 mL larutan FeCl_3 . Uji positif adanya fenolik yaitu terbentuknya warna hijau sampai biru kehitaman (Gafur *et al.*, 2013).

6. Pembuatan Sediaan Uji Krim

A. Pembuatan Sediaan Uji Krim Fraksi Etil Asetat Daun Johar

Dalam pembuatan tipe krim digunakan tipe krim minyak-air (M/A) (Ifora *et al*, 2017).

Tabel 1. Formula krim M/A fraksi etil asetat daun johar

Bahan	Formula 1 (gram)	Formula 2 (gram)	Formula 3 (gram)	Formula 4 (gram)
Fraksi etil asetat daun johar	1,25	2,5	5	-
Asam stearate	7,32	7,32	7,32	7,32
Triethanolamin	0,75	0,75	0,75	0,75
Adeps lanae	1,5	1,5	1,5	1,5
Paraffin liquid	12,6	12,6	12,6	12,6
Nipagin	0,05	0,05	0,05	0,05
Aquadest	ad 50	ad 50	ad 50	ad 50

Pembuatan krim M/A fraksi etil asetat daun johar. Dilakukan dengan mencampur fase minyak (Asam stearat, adeps lanae, parafin liquid) yang dilebur diatas waterbath pada suhu 60-70°C sampai melebur, kemudian fase minyak dipindahkan dalam mortir panas dan tambahkan fase air (Trietanolamin dan nipagin) diaduk sampai dingin hingga terbentuk massa krim. Setelah itu, basis krim ditambah fraksi etil asetat daun johar sesuai konsentrasi yaitu 2,5%, 5%, dan

10% yang sudah dilarutkan dengan aquadest kemudian digerus hingga homogen. Lalu masing-masing formula disimpan dalam wadah krim (Ifora *et al.*, 2017).

B. Uji Sifat Fisik Krim

1. Uji organoleptis

Pemeriksaan organoleptis meliputi warna, bau dan homogenitas dari krim (Rahmawati *et al.*, 2010).

2. Uji homogenitas

Krim ditimbang 1 gram dioleskan pada plat kaca, lalu digosokkan dan diraba. Bila homogen maka massa krim tidak tersisa bahan padatnya atau teksturnya nyata. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali (Rahmawati *et al.*, 2010).

3. Pengukuran viskositas

Viskositas krim diukur dengan menggunakan viskometer Rion dan masing-masing formula direplikasi tiga kali. Sediaan sebanyak 30 gram dimasukkan kedalam pot salep ukuran 30 geam panjang, kemudian dipasang spindle dan rotor dijalankan. Hasil viskositas dicatat setelah jarum viskometer menunjukkan angka yang stabil setelah lima kali putaran. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali (Rahmawati *et al.*, 2010).

4. Uji daya sebar

Krim ditimbang 1 gram, lalu diletakkan pada plat kaca, biarkan 1 menit, ukur diameter sebar krim, kemudian ditambah dengan beban 50 gram, beban didiamkan selama 1 menit, lalu diukur diameter sebaranya. Hal

tersebut dilakukan sampai didapat diameter sebar yang konstan. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali (Rahmawati *et al.*, 2010).

5. Uji daya lekat

Krim ditimbang 1 gram, lalu dioleskan pada plat kaca dengan luas 2,5 cm². Kedua plat ditempelkan sampai plat menyatu, diletakkan dengan beban sebesar 1 kg selama 5 menit setelah itu dilepaskan, lalu diberi beban pelepasan 80 gram untuk pengujian. Waktu dicatat sampai kedua plat saling lepas. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali (Rahmawati *et al.*, 2010).

6. Uji Tipe Krim

Dengan menggunakan metode disperse zat warna, krim dimasukkan kedalam vial. Kemudian ditetesi dengan beberapa tetes larutan metilen blue. Jika warna biru segera terdispersi ke seluruh krim maka tipe krimnya adalah minyak dalam air (M/A). Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali (Pakki, 2009).

7. Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan alat indikator pH Universal, dan masing-masing formula direplikasi 3 kali. Universal indikator pH dicelupkan kedalam sediaan krim dan dibiarkan beberapa detik, lalu warna pada kertas dibandingkan dengan pembanding pada kemasan. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali (Rahmawati *et al.*, 2010).

8. Uji Stabilitas Krim

Uji stabilitas krim dengan mengamati perubahan bau, warna, dan adanya pertumbuhan jamur pada saat penyimpanan. Sediaan krim disimpan suhu kamar selama 4 minggu. Diamati pada hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28.

C. Pembuatan suspensi karagenin 3%

Larutan karagenin sebagai zat penginduksi edema dibuat dengan cara melarutkan 3 gram karagenin kedalam NaCl fisiologis (0,9%) hingga volume 100 mL pada labu takar.

D. Uji Pendahuluan

Pada uji pendahuluan digunakan 3 ekor mencit untuk penginduksian karagenin konsentrasi 3%. Diinduksi sebanyak 0,1 mL secara subkutan pada kulit punggung mencit yang telah dicukur bulunya dan didiamkan selama 2 hari. Tebal lipatan kulit diukur setelah pemberian karagenin tiap 1 jam selama 6 jam. Edema yang timbul menunjukkan penebalan kulit sebesar 2-3 kali dari tebal lipatan kulit awal serta dapat mempertahankan edema yang terbentuk hingga jam ke-6 (Hidayati dkk, 2008).

E. Pengelompokan Pada Hewan Percobaan

Skema kerja penelitian aktivitas antiinflamasi fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) pada mencit jantan putih dimana setiap kelompok terdiri dari 3 hewan uji adalah sebagai berikut :

- a. Kelompok I : Pemberian karagenin 3% dan pemberian dasar krim (kontrol negatif).

- b. Kelompok II : Pemberian karagenin 3% dan pemberian krim hidrokortison 2,5% (kelompok pembanding).
- c. Kelompok III : Pemberian karagenin 3% dan pemberian krim fraksi etil asetat daun johar dengan konsentrasi 2,5%.
- d. Kelompok IV : Pemberian karagenin 3% dan pemberian krim fraksi etil asetat daun johar dengan konsentrasi 5%.
- e. Kelompok V : Pemberian karagenin 3% dan pemberian krim fraksi etil asetat daun johar dengan konsentrasi 10%.

F. Pemeliharaan Hewan Uji

a. Perawatan hewan uji sebelum penelitian

1) Kandang :

- a). Kandang dibuat cocok untuk hewan uji mencit.
- b). Tidak mempunyai permukaan yang tajam dan kasar sehingga tidak melukai mencit.
- c). Mudah dibersihkan dan diperbaiki.
- d). Suhu antara 18-29°C. Rata-rata 20-25°C.

2) Makanan dan minuman :

- a). Mencit diberi makanan yang bermutu dengan jumlah yang cukup. Makanan diberikan setiap hari.
- b). Minuman yang diberikan selalu bersih dan disediakan dengan jumlah yang cukup. Botol minuman dan minuman dicuci dan diganti setiap hari.

c.) Makanan yang diberikan disimpan ditempat yang bersih dan kering.

b. Terminasi hewan uji

Setelah semua proses penelitian selesai dikerjakan, hewan uji diterminasi dengan cara dibius dengan inhalasi kloroform kemudian dilakukan dekapitasi.

c. Penanganan sampah hewan uji

Hewan uji yang telah mati setelah didekapitasi kemudian dikubur dalam tanah.

G. Pengujian Efek Antiinflamasi dengan Metode Udem

Skema kerja penelitian aktivitas antiinflamasi fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) pada mencit putih jantan adalah sebagai berikut :

1. Masing-masing hewan pada tiap kelompok ditimbang beratnya dan diberi tanda pengenal.
2. Sebelum diuji bulu bagian punggung mencit dicukur dengan diameter yang diukur ± 3 cm. Mula-mula bulu digunting, selanjutnya dioleskan krim perontok bulu untuk menghilangkan bulu yang masih tersisa, sehingga bulu betul-betul hilang. Setelah itu didiamkan selama 1 hari untuk menghindari adanya inflamasi yang disebabkan oleh pencukuran.
3. Pada bagian punggung yang telah dicukur disuntikan secara subkutan karagenin 3% untuk menginduksi radang sebanyak 0,1 ml dan didiamkan selama 30 menit.

4. Kelompok hewan kontrol negatif diberi basis dasar krim dan kelompok pembanding diberi krim hidrokortison 2,5%. Untuk kelompok uji diberi krim fraksi kloroform daun johar dengan konsentrasi masing-masing 2,5%, 5% dan 10%.
5. Sediaan uji diberikan dengan mengoleskan secara merata pada daerah yang terbentuk udem sebanyak 0,1 gram setelah pemberian karagenin 3% sebanyak 0,1 ml. Pada kelompok pembanding diberikan sediaan hidrokortison 2,5%, sedangkan pada kontrol negatif hanya diberi basis dasar krim.
6. Pengukuran aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan mengukur tebal lipit kulit punggung menggunakan jangka sorong setiap satu jam selama 6 jam setelah terinduksi karagenin 3%.

Data pengukuran yang diperoleh digunakan untuk menghitung AUC total masing-masing perlakuan dengan menggunakan rumus berikut :

$$AUC_{0-6} = \sum_0^6 \left[\left(\frac{Y_{n-1} + Y_n}{2} \right) (X_n - X_{n-1}) \right]$$

Keterangan :

AUC_{0-6} : area dibawah kurva dari jam ke-0 hingga jam ke-6
(mm.jam)

Y_{n-1} : tebal lipat kulit pada jam ke- (n-1) (mm)

Y_n : tebal lipatan kulit pada jam ke-n (mm)

X_n : jam ke-n (jam)

X_{n-1} : jam ke-(n-1) (jam)

(Ikawati, Supardian dan Asmara, 2007)

Aktivitas antiinflamasi dapat dilihat dari nilai persen penghambatan inflamasi yang dihitung dengan rumus berikut :

$$\text{Penghambatan inflamasi (\%)} = \frac{(\text{AUC}_{0-x})_x - (\text{AUC}_{0-n})_n}{(\text{AUC}_{0-x})_0} \times 100\%$$

Keterangan :

$(\text{AUC}_{0-x})_x$: rata-rata AUC total kontrol negatif (mm.jam)

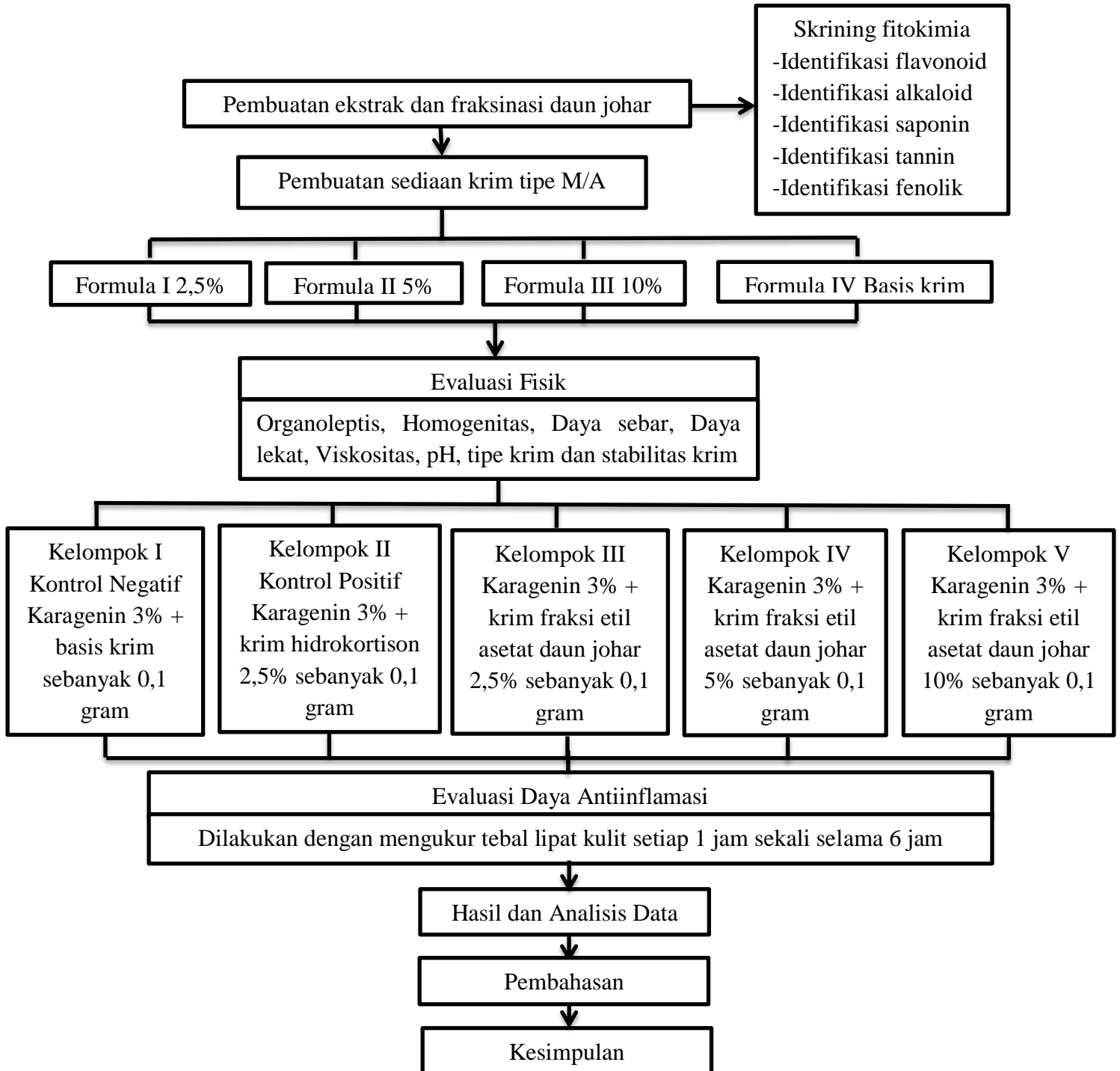
$(\text{AUC}_{0-n})_n$: nilai AUC total pada kelompok perlakuan replikasi ke-n (mm.jam)

(Ikawati, Supardian dan Asmara, 2007)

F. Analisis Data

Analisis statistik pada data AUC dan persen penghambatan inflamasi (%PI). Uji statistik yang digunakan adalah uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui distribusi data dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95% dan uji *Post Hoc Tukey HSD* untuk mengetahui perbedaan yang terjadi bermakna atau tidak. Uji sifat fisik pada krim dipaparkan secara deskriptif.

G. Alur Penelitian



Gambar 3. Skema Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Sediaan krim fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* L.) mampu memberikan efek antiinflamasi secara topikal terhadap mencit putih yang diinduksi karagenin.
2. Konsentrasi optimum krim fraksi etil asetat daun johar yang berefek sebagai antiinflamasi yaitu konsentrasi 5% dengan persen penghambatan antiinflamasi sebesar 36,67% dan memenuhi kriteria sifat fisik krim.
3. Sediaan krim fraksi etil asetat daun johar dengan konsentrasi 2,5% dan 5% memenuhi persyaratan uji sifat fisik krim, namun pada sediaan krim dengan konsentrasi 10% tidak memenuhi persyarat pada uji pH. Dan krim fraksi etil asetat daun johar stabil dalam penyimpanan 1 bulan.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan penentuan jumlah sel radang pada punggung mencit.
2. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan membuat sediaan lain selain krim.

DAFTAR PUSTAKA

- Ainaro, E. P., Amalia, G., Sani, E. P., 2015, Formulasi Sediaan Masker Gel Pell-Off Mengandung Lender Bekicot (*Achatina Fulica Bowdich*) Sebagai Pelembab Kulit., Fakultas MIPA Unisbal ISSN 2460-6472.
- Anastasia Setyopuspito Pramitaningastuti, Ebta Narasukma Anggraeny, 2017, Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona Squamosa. L*) Terhadap Udemata Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Ilmiah Farmasi 13(1)* 8-13 ISSN: 1693-8666, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi”, Semarang.
- Andi Tenriugi Daeng Pine, Arief Azis, Ika Riski Darmawan., 2018, Potensi Krim Ekstrak Daun Johar (*Cassia siame*) Menghambat Pertumbuhan *Candida albicans*, ad-Dawaa’ Jour. Pharm. Sci. Vol.1 No.1., Akademi Farmasi Yamasi, Makassar.
- Anief, Moh, 2008, *Ilmu Meracik Obat*, Gadjah mada University Press, Yogyakarta Hlm. 71-72.
- Anita Dwi Puspitasari, Dewi Andini Kunti Mulangsari, Herlina, 2018, Formulasi Krim Tabir Surya Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) untuk Kesehatan Kulit, *jurnal Media Litbangkes*, Universitas Wahid Hasyim, Semarang.
- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Asmanizar, Iis Aisyah, Edisi keempat, 255-271, 607-608, 700, UI Press, Jakarta.
- Anwar, 2012, *Eksipien Dalam Sediaan Farmasi Karakterisasi dan Aplikasi*, Penerbit Dian Rakyat, Jakarta.
- Atok Widiyanto, 2007, Isolasi dan Identifikasi Flavonoid Dari Fraksi Eter Perasan Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl.*), *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Azwar, Saifuddin ., 2011, *Metode Penelitian*, Pustaka Belajar, Yogyakarta.
- Bharat B. Aggarwal, Sunil Krishnan, Sushovan Guha., 2012, *Inflammation, Lifestyle, and Chronic Disease The Silent Link*, United States: CRC Press.
- Chaplin, J P, 2005, *Kamus Lengkap Psikologi*, Rajawali Pres, Jakarta.

- Chu, David H., 2008, Development and Structure of Skin in Klaus Wolf et al (ed), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine seventh edition, USA: *The McGraw-Hill Companies*, Inc. Pp. 57-72.
- Corwin, Elizabeth, J., 2008, *Handbook of Pathophysiology 3th edition*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000, *Farmakope Indonesia. Edisi IV*, Depkes RI, Jakarta.
- Dewi Andriyani, Pri Iswati Utami, Binar Asrining Dhiani, 2010, Penetapan Kadar Tanin Daun Rambutan (*Nephelium Lappaceum.L*) Secara Spektrofotometri Ultraviolet Visibel, *Jurnal PHARMACY Vol.07 No. 02* ISSN 1693-3591, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto.
- Dita Widia Ningrum a, Dewi Kusriani a, Enny Fachriyah., 2017, Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Ekstrak Etanol Daun Johar (*Senna siamea Lamk*), *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi 20 (3) (2017): 123 – 129*, Diponegoro University, Semarang.
- Dorlan W.A.N, 2002, *Kamus Kedokteran Dorlan* edisi 29, EGC, Jakarta. hal.68.
- Edawati, Z., 2012, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol *Ascidia Didemnum sp.* Dari Kepulauan Seribu dengan Metode 1,1-Difenil-2 Pikrilhidrazil (DPPH) dan Identifikasi Golongan Senyawa dari Fraksi Teraktif, *Skripsi*, FMIPA UI, Depok.
- Fara Azzahra, Hastin Prastiwi, Solmaniati, 2019, Formulasi dan Uji Sifat Fisik Sediaan Krim dan Salep Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momordica charantia L.*), *Journal homepage: <http://jofar.afj.ac.id>*, Akademi Farmasi Indonesia, Yogyakarta.
- Flanagan, Madelein, 2013, Wound Healing and Skin Integrity, USA: *Elsevier Inc.* Pp. 33-48.
- Freire, M. O., & Van Dyke, T. E., 2013, *Natural resolution of inflammation*, *Periodontology 2000*, 63(1), 149-164.
- Gafur, M. A., L. Isa, & N. Balangi, 2013, Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Jamblang (*Syzygium Cumini*), *Skripsi*, Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo.
- Garg, A., D. Aggarwal, S. Garg., dan A. K. Sigla., 2002, Spreading of Semisolid Formulation, USA: *Pharmaceutical Technology*, Pp. 84-104.

- Goodman, Gilman's, 2003, *Dasar Farmakologi Terapi Edisi 10, Volume 2*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Gunani, S. B., 2009, Uji Daya Antiinflamasi Krim Tipe A/M Ekstrak Etanolik Jahe 10% (*Zingiberofficinale Roscoe*) yang Diberikan Topikal Terhadap Udem Kaki Tikus yang Diinduksi Karagenin, *Laporan Penelitian*, Surakarta.
- Han, Seung-Kyu, 2016, *Innovations and Advances in Wound Healing second edition*, USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. Pp 1-28.
- Hani Asmorowati, dan Novena Yety Lindawati, 2019, Penetapan Kadar Flavonoid Total Alpukat (*Persea Americana* Mill.) metode spektrofotometri, *Jurnal Ilmu Farmas vol 15 (2)*, STIKES Nasional, Surakarta.
- Harborne, J. B., 1996, *Metode Fitokimia*, Cetakan II, diterjemahkan oleh Kosasih Padma Winata dan Iwang Soediro, ITB Press, Bandung, 70-72.
- Hendrati, R. L., dan Hidayati, N., 2014, *Budidaya Johar (Cassia siamea) Untuk Antisipasi Kondisi Kering*, IPB Press, Bogor.
- Hidayati, N. A., Listyawati, S. dan Setyawan, A. D., 2008, Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol *Lantana camara* L. pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan, *Bioteknologi* 5 (1): 10-17.
- Ifora, Helmi A., Rella S., 2017, Efek Antiinflamasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L) r.m King & H. Rob) Secara Topikal dan Penentuan Jumlah Sel Leukosit Pada Mencit Putih Jantan, *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 9, No.1.
- Ikawati, Z., Suparjan, A.M., dan Asmara, L.S., 2007, Pengaruh Senyawa Heksagamavunon-1 (HGV-1) terhadap Inflamasi Akut Akibat Reaksi Anafilaksis Kutaneus Aktif pada Tikus Wistar Jantan Terinduksi Ovalbumin, *Kemajuan Terkini Riset Universitas Gadjah Mada*, 36-46.
- Juwita, A. P., Yamlean P., Edy H. J., 2013, Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Lamun (*Syringodium isoetifolium*), *Skripsi*, Universitas Sam Ratulangi.
- Katno, 2008, *Tingkat Manfaat Keamanan dan Efektifitas Tanaman Obat dan Obat Tradisional*. B2P2TO-OT Balitbangkes Depkes RI.
- Katzung BG, 2013, *Basic & Clinical Pharmacology*, 10thed. New York : McGraw Hill Companies.
- Kusmardi, S. Kumala, D. Wulandari, 2006, Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun johar (*Cassia siamea* Lamk) terhadap peningkatan aktivitas dan kapasitas fagositosis sel makrofag, *Makara Kesehatan*, 10 (2): 89 – 93.

- Lakshmi, Gangan, R.B., Ravi, K., 2013, *Evaluation of In Vitro Antibacterial Activity of Cassia siamea Leave.*, ISSN: 0975-1491.
- Landefeld K., Gonzales H., and Sander G, 2016, Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Journal of Clinical Case Reports*, 6(7): 1-3.
- Lovell A., and Ernst M., 2017, Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management, *Curr Hypertens Rep*, 19(39): 1-12.
- Maharani, F., Nurjanah, Suwandi, R., Anwar, E., Hidayat T., 2017, Kandungan Senyawa Bioaktif Rumpun Laut *Padina Australis* dan *Eucheuma Cottonii* Sebagai Bahan Baku Krim Tabir Surya, *Jurnal Jphpi*. Vol 20 (1):11-18.
- Mariana, M.G., Fernandes, P.D., Fernandes, S.B.O., Fingolo, C.E., Boylan, F., 2013, Anti-inflammatory activity of ethanol extract and fractions from *Couroupita guianensis* Aublet leaves, *Journal of Ethnopharmacology*, 146, pp. 324-330.
- Markham, K.R., 1988, *The Techniques of Flavonoid Identification*, terjemah Padmawinata, K., 1-27, 38-51, Penerbit ITB, Bandung.
- Mediavilla Victoria García, Crespo Irene, Collado Pilar S., Esteller Alejandro, Campos Sonia Sánchez, Tuñón María J., et al., 2006, *The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells.*http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T1J4MBT1F73&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=af7be3e94950ad6a16ad1d05008b0e53, January 16th, 2009.
- Necas, J., dan Bartosikova, L., 2013, Carragenan: a review, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic: *Veterinarni Medicina*, 58 (4): 187-205.
- Nijveldt, R.J., Van Nood, E., & Van Hoorn, D.E.C., 2001, Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications, *American Journal of Clinical Nutrition*, 74/4, pp 418-425.
- Ntandou, G.F.N., J.T. Banzouzi, B. Mbatchi, R.D.G. Elion-Itou, A W. Eou-Ossibi, S. Ramos, F. Benoit Vical, A.A. Abena, J.M. Oumba, 2010, Analgesic and anti-inflammatory effects of *Cassia siamea* Lamk. Stem bark extracts, *Journal of Ethnopharmacology*. 127 (1): 108 – 111.

- Nugroho, A.E., 2012, *Farmakologi Obat-obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, hal.167-169.
- Nugroho dan Ignatius A, 2010, *Lokakarya Nasional Tanaman Obat Indonesia Edisi 2*, Asia Pacific Forest Genetic Resources Programme.
- Odugbemi, T., 2008, *A textbook of medicinal plants from Nigeria*. Yoba-Lagos, Nigeria: University of Lagos Press.
- Olson, James., 2003, *Belajar Mudah Farmakologi*, EGC, Jakarta. h.166-167, Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014^b, *Penggunaan Obat Antiinflamasi Non Steroid*, Perhimpunan Reumatologi Indonesia, Jakarta.
- Pakki, E., Sartini, Tayeb, R., Maisarah, L, N., 2009, *Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Krim Antioksidan Ekstrak Biji Kakao (Theobroma cacao L.)*, Universitas Hasanuddin.
- Pambudi, K., 2013, *Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Emulsi Minyak Biji Jinten Hitam*, Universitas Indonesia, Jakarta, diakses pada 20 Maret 2018, <http://lib.ui.ac.id/naskahringkas/2015-08/S45435-Kurniawan%20Pambudi>.
- Petel, M., Muruganathan & S. K. P. Gowda, 2012, In Vivo Animal Models In Preclinical Evaluation of Anti-Inflammatory Activity- A Review. A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 1:01-05.
- Rachmalia, N., I., Mukhlisah, N., Sugihartini, T., Yuwono, 2016, Daya Iritasi dan Sifat Fisik Sediaan Salep Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Pada Basis Hidrokarbon, *Farmaseutika* (12): 372-376.
- Rina Laksmi Hendrati dan Nur Hidayati, 2014, *Budidaya Johar (Cassia Seamea) Untuk Antisipasi Kondisi Kering*, IPB Press, Bogor.
- Rahmawati, D., Sukmawati, A. & Indrayudha, P., 2010, *Formulasi Krim Minyak Atsiri Rimpang Temu Giring (Curcuma heyneana Val & Zipp): Uji Sifat Fisik dan Daya Antijamur Terhadap Candida albicans Secara In Vitro*, *Majalah Obat Tradisional*, 15 (2), 56-63.
- R. Ilakkiya, Neelvizhi K., Tamil Selvi S., Bharathidasan R., Rekha D., 2013, A comparative study of anti-inflammatory activities of certain herbal leaf extracts, *International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences*, 1(2); 67-77.
- Safriani Rahman, Rachmat Kosman, Andi Cassia Siamea., 2017, Efek Hepatoprotektor Dari Ekstrak Etanol Daun Johar (*Cassia Siamea Lamk.*) Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*), *Jurnal Farmasi As-Syifaa Vol 09 (02) : Hal. 131-*

136, ISSN : 2085-4714, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.

Saifudin, Azis., 2014, *Senyawa Alam Metabolit Sekunder (Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian)*, Deepublish, Yogyakarta.

Sangeetha, S.K., Umamaheswari, S., Reddy, M., Kalkura, N.S., 2016, Flavonoids: Therapeutic Potential of Natural Pharmacological Agents. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*7, 3924–3930.

Sangi, M., M.R.J. Runtuwene., H.E.I. Simbala, dan V.M.A. Makang. 2008. *Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara*. *Chem. Prog.*, 1(1): 47-53.

Setyarini, H., 2009, Uji Daya Antiinflamasi Gel Ekstrak Etanol Jahe 10% (*Zingiber officinale* Roscoe) Yang Diberikan Topikal Terhadap Udem Kaki Tikus Yang Diinduksi Karagenin, *skripsi*, Surakarta, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Simanjuntak R. Megawati, 2008, Ekstraksi Fraksinasi Komponen Ekstrak Daun Senduduk (*Melastoma Malabathricum* L) Serta Pengujian Efek Sediaan Krim Terhadap Penyembuhan Luka Bakar, *Skripsi* USU, Medan.

Singh, S., Kaur, M., Singh, A., and Kumar, B., 2014, Pharmacological Evaluation of Non-Steroid Antiinflammatory Drugs in the Gastrointestinal Tract, *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1121-1129.

Siswanto, A., dan Nurulita, N.A., 2005, Daya Antiinflamasi Infus Daun Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* Scheff Boerl) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan, *Prosiding Seminar Nasional TOI XXVII*.

Sitti Amirah dan Hendra Herman, 2015, Uji Efek Antiinflamasi Fraksi Kloroform Daun Johar (*Cassia siamea* Lamk.) Dengan Metode *Rat Hind Paw Edema*, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia Makassar, *As-Syifaa vol 07 (02) : Hal. 182-189, Desember 2015 ISSN : 2085-4714*.

Smith, Y.R.A., 2009, Determination of chemical composition of *Senna-siamea* (Cassia leaves), *Pakistan Journal of Nutrition* 8 (2); 119 –121.

S. Chakraborty, T. Bhattacharya, T.N. Patel and K.K. Tiwari, 2010, *Biodegradation of Phenol by Native Microorganisms Isolated from Coke Processing Wastewater*. *Journal of Environmental Biology*, 31, 293-296.

Sudjadi, 1986, *Metode Pemisahan*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.

- Suharnantono, H., 2011, *Monitoring dan Evaluasi Jenis Tanaman Rimba Eksotik di KPH Kendal*.
- Svehla, G., 1990, *Vogel: Buku teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semikro*, Kalman Media Pustaka, Jakarta.
- Syahri, L., 2016, Pengaruh Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Buah Kemukus (*Piper cubeba* L.) Fructus Terhadap Memori Spasial Tikus Jantan Galur Wistar Pasca Restraint Stress, *Skripsi*, Universitas Wahid Hasyim, Fakultas Farmasi, Semarang.
- Syamsuni, 2006, *Farmasetika Dasar Dan Hitungan Farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 29 – 31.
- Taufiq, H. L., Wahyuningtyas, N., dan Wahyuni A. S., 2008, *Efek Antiinflamasi Ekstrak Patikan Kebo (Euphorbia Lirta L) Pada Tikus Jantan. Pharmacon, vol 9 (Online) (eprints. Uns.ac.id diakses pada 27 Maret 2018)*.
- Tjitda Putra J.P., Nitbani Febri O., 2019, Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol, Kloroform dan N-Heksan Daun Flamboyan (*Delonix regia* Raf) from Kupang, *Jurnal Online Mahasiswa*. Vol 13, No.12.
- Tranggono RI dan Latifah F, 2007, *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta: Hal. 11, 90-93, 167.
- Ulaen, Selfie P. J., Banne., Yos Suatan & Ririn A., 2012, Pembuatan Salep Anti Jerawat dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcumae Xanthorrhiza* Roxb.), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(20, 46-49).
- Widodo, H, 2013, *Ilmu Meracik Obat Untuk Apoteker*, D-Medika, Yogyakarta.
- Wulandari, P., 2016, Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan Krim Ekstrak Etanol Tumbuhan Paku (*Nephrolepis falcate* (Cav.) C. Chr), *skripsi*.
- Venn, R.F, 2008, *Principles and Practices of Bioanalysis*. Edisi kedua, Prancis: Taylor and Francis Group Ltd. Halaman 23-25.
- Voight, R., 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi ke-5, diterjemahkan oleh Dr. Soendani Noerono, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.