

**AKTIVITAS ANTI ARTRITIS KOMBINASI EKTRAK ETANOL
DAUN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Burm. f.), RIMPANG
JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Rosc. var. *rubrum*), DAN BATANG
BROTOWALI (*Tinosporae Crispae Caulis* L.) TERHADAP
TIKUS YANG DIINDUKSI CFA**

TESIS

*Diajukan Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Magister Strata-2*

*Program Pasca Sarjana Ilmu Farmasi
Minat Magister Farmasi Sains*



Oleh :

**Bondan Husnul Purnama Jati
R232210345**

**PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

**AKTIVITAS ANTI ARTRITIS KOMBINASI EKTRAK ETANOL
DAUN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Burm. f.), RIMPANG
JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Rosc. var. *rubrum*), DAN BATANG
BROTOWALI (*Tinosporae Crispae Caulis* L.) TERHADAP
TIKUS YANG DIINDUKSI CFA**

TESIS



Oleh :

**Bondan Husnul Purnama Jati
R232210345**

**PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

PENGESAHAN TESIS

Berjudul
AKTIVITAS ANTI ARTRITIS KOMBINASI EKTRAK ETANOL
DAUN SAMBILOTO (*Andrographis Paniculata* Burm. f.), RIMPANG
JAHE MERAH (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum* Rhizoma), DAN
BATANG BROTOWALI (*Tinosporae Crispae Caulis* L.)
TERHADAP TIKUS YANG DIINDUKSI CFA

Oleh :
Bondan Husnul Purnama Jati
R232210345

Dipertahankan dihadapan dewan penguji tesis
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal :

Mengetahui,
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Dekan,



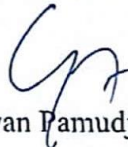
Dr. apt. Iswandi, S. Si., M. Farm.

Pembimbing Utama



Dr. apt. Rina Herowati, S. Si., M. Si.

Pembimbing Pendamping



Dr. apt. Gunawan Pamudji W., S. Si., M. Si.

Dewan Penguji:

- 1 Dr. apt. Jason Merari Peranginangin, S. Si., MM., M. Si.
- 2 Dr. apt. Opstaria Saptarini, S. Si., M. Sc.
- 3 Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, S. Si., M. Si.
- 4 Dr. apt. Rina Herowati, S. Si., M. Si.



HALAMAN PERSEMBAHAN

Tesis ini saya persembahkan kepada :

**Allah SWT Pencipta, semesta alam yang telah memberiku hidup,
berkah dan rizkiNYA.**

**Bapak dan Mama tercinta terima kasih atas dukungan dan
pengorbanannya sungguh cinta kasih bapak dan mama yang
tulus, doa serta kasih sayangnya tak akan pernah saya lupakan
Untuk seluruh keluargaku, dan saudaraku terima kasih atas doa
dan dukungannya.**

**Buat teman-teman seangkatan S2 Ilmu Farmasi minat Farmasi
Sains yang tidak bisa saya sebutkan satu-satu.**

HALAMAN PERNYATAAN

Saya menyatakan adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kemagisteran di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang sepengetahuan saya 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.

Apabila tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian, karya ilmiah atau tesis orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 4 September 2024

Penulis

Bondan Husnul Purnama Jati

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kehadirat Allah SWT. Yang telah menganugerahkan rahmat serta inayah-Nya, sehingga penulis diberikan kekuatan dan kesabaran untuk menyelesaikan tesis yang berjudul “**AKTIVITAS ANTI ARTRITIS KOMBINASI EKTRAK ETANOL DAUN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* Burm. f.), RIMPANG JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Rosc. var. *rubrum*), DAN BATANG BROTOWALI (*Tinosporae Crispae Caulis* L.) TERHADAP TIKUS YANG DIINDUKSI CFA**”.

Tesis ini disusun sedemikian rupa dan cukup banyak melibatkan beberapa pihak dalam penyelesaiannya. Sehingga pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan ungkapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Ibu Dr. Dra. Peni Pujiastuti, M. Si. selaku Wakil Rektor I bidang Akademik, Sistem Informasi, Kemahasiswaan dan Alumni Universitas Setia Budi Surakarta
3. Bapak Narimo, ST., MM. selaku Wakil Rektor II bidang Keuangan, Sarana Prasarana dan Rumah Tangga Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Ibu Dr. apt. Titik Sunani, S. Si., M. Si. selaku Wakil Rektor III bidang Administrasi Umum, Kepegawaian, Pemasaran dan PMB Universitas Setia Budi Surakarta.
5. Bapak Dr. apt. Iswandi, S. Si., M. Far. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
6. Ibu Dr. apt. Wiwin Herdwiani, SF., M. Sc. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Ibu Dr. apt. Ismi Rahmawati, S. Si., M. Si. selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Ibu apt. Fransiska Leviana, S. Farm., M. Sc. selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
9. Bapak Dr. apt. Jason Merari Peranginangin, S. Si., MM., M. Si. selaku Ketua Program Studi Jurusan S2 Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

10. Ibu Dr. apt. Lucia Vita Inandha Dewi, S. Si., M. Sc. selaku Sekertaris Program Studi Jurusan S2 Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
11. Ibu Dr. apt. Tri Wijayanti, S. Farm., MPH. selaku mantan Sekertaris Program Studi Jurusan S2 Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
12. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, S. Si., M. Si. selaku pembimbing I yang telah memberikan petunjuk dan bimbingan dalam penyelesaian tesis ini.
13. Bapak Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, S. Si., M. Si. selaku pembimbing II yang telah memberikan petunjuk dan bimbingan dalam penyelesaian tesis ini.
14. Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S. Si., M. Si. selaku pembimbing akademik yang telah mengarahkan dan membimbing penulis selama 4 semester ini.
15. Seluruh dosen yang telah memberikan ilmunya selama masa perkuliahan, dan seluruh staf dan karyawan Universitas Setia Budi Surakarta
16. Seluruh anggota keluarga terutama orang tua penulis yang sudah sangat membantu memberikan doa serta dukungan kepada penyusun baik secara moril maupun materil.
17. Teman-teman kelompok belajar saya Ibu apt. Dwi Sрни, S. Si., Bapak apt. Didik Siswanto, S. Far., Gr., Ibu Ratna Sari Dewi, S. Farm., Adek Zhizicha Estara Suyit, S. Farm. yang memberikan bantuan secara langsung dan tidak langsung memberikan bantuan dan dorongan semangatnya.
18. Seluruh rekan-rekan Jurusan S2 Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta tahun ajaran 2022/2024, khususnya rekan-rekan seangkatan yang telah memberikan dukungan, semangat serta doa yang tulus yang diberikan setiap saat.

Penulis sangat menyadari bahwa penulisan tesis ini masih banyak kekurangan, baik dari segi materi maupun penyajiannya. Maka dari itu penulis memohon kritik dan sarannya dalam rangka penyempurnaan tesis ini. Penulis berharap, semoga tesis ini bisa memberikan hal yang bermanfaat serta menambah wawasan bagi pembaca tentang ilmu kefarmasian.

Surakarta, 4 September 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN TESIS	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
INTISARI	xviii
ABSTRACT	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Kegunaan Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Arthritis	10
1. Patofisiologi	10
2. Pathway Disease	12
3. Terapi Farmakologi.....	12
3.1. <i>Disease modifying antirheumatic drugs</i> (DMARDs).	13
3.2. Glukokortikoid.....	14
3.3. <i>Biologic disease modifying antirheumatic drugs</i> (bDMARDs).	14
3.4. <i>Non-steroidal anti inflammatory drugs</i> (NSAID).....	16

B. Metode Uji Antiarthritis	16
1. Metode Induksi	16
1.1. <i>Adjuvant-induced arthritis</i> (AIA).....	16
1.2. <i>Streptococcal cell wall induced arthritis</i> (SCWIA).....	17
1.3. <i>Cartilage oligomeric matrix protein</i> (COMP).....	17
1.4. <i>Pristane induced arthritis</i> (PIA).....	17
1.5. <i>Antigen induced arthritis</i>	17
1.6. <i>Collagen induced arthritis</i> (CIA).....	18
1.7. <i>Proteoglycan induced arthritis</i>	19
2. Metode Analisa	19
2.1. Pengukuran berat badan tikus.....	19
2.2. Pengukuran volume udem kaki.....	19
2.3. Estimasi parameter hematologi.....	20
2.4. Uji histopatologi persendian.....	21
C. Tanaman Sambiloto.....	21
1. Sistematika Tanaman	21
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	22
3. Aktivitas Antiarthritis.....	22
D. Tanaman Jahe Merah	23
1. Sistematika Tanaman	23
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	23
3. Aktivitas Antiarthritis.....	24
E. Tanaman Brotowali	25
1. Sistematika Tanaman	25
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	25
3. Aktivitas Antiarthritis.....	26
F. Tanaman Lidah Buaya	26
1. Sistematika Tanaman	26
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	26

3. Aktivitas Antiartritis.....	27
G. Simplisia dan Penyarian.....	27
H. Pengujian Anti Artritis dengan Metode CFA	28
I. Landasan Teori.....	31
J. Kerangka Konsep Penelitian.....	34
K. Hipotesis	35
BAB III METODE PENELITIAN.....	36
A. Rancangan Penelitian.....	36
B. Subjek dan Lokasi Penelitian.....	36
C. Populasi dan Sampel	36
D. Variabel Penelitian	36
1. Identifikasi Variabel Utama	36
2. Klasifikasi Variabel Utama	37
3. Definisi Operasional Variabel Utama	38
E. Alat, Bahan dan Hewan Uji	39
1. Bahan	39
2. Alat.....	39
3. Hewan Uji.....	40
F. Jalannya Penelitian.....	40
1. Identifikasi Uji Makroskopis Sambiloto, Jahe Merah dan Brotowali.....	40
2. Pembuatan Serbuk Daun Sambiloto, Rimpang Jahe Merah dan Batang Brotowali	40
3. Penetapan Susut Pengeringan Serbuk Sambiloto, Rimpang Jahe Merah dan Brotowali	40
4. Pembuatan Ekstrak Etanol Sambiloto, Jahe Merah dan Brotowali.....	41
5. Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Ekstrak Sambiloto, Jahe Merah dan Brotowali	42
5.1. Identifikasi flavonoid.....	42

5.2. Identifikasi glikosida.....	43
5.3. Identifikasi steroid.	43
5.4. Identifikasi alkaloid.	43
6. Penetapan Dosis	44
6.1. Dosis ekstrak sambiloto.	44
6.2. Dosis ekstrak rimpang jahe merah.	44
6.3. Dosis ekstrak brotowali.....	44
6.4. Dosis triamsinolon asetonid.	44
7. Perlakuan Hewan Uji	45
8. Pengujian Aktivitas Antiarthritis Untuk Skrining Ekstrak.....	48
8.1. Uji aktivitas antiarthritis diinduksi pereaksi CFA.....	48
8.2. Penggunaan alat plethysmograph.	49
9. Estimasi Parameter Leukosit.....	49
9.1. Pengisian Pipet Leukosit.....	49
9.2. Pengisian Kamar Hitung.....	49
9.3. Menghitung Jumlah Sel.	50
10. Uji Histopatologi Persendian	51
10.1. Fiksasi jaringan dengan formalin dalam PBS pH 7,4.	51
10.2. Tahap dekalsifikasi dengan metode <i>von ebner's</i>	52
10.3. Tahap pembuatan blok parafin.	52
10.4. Tahap deparafinasi dan rehidrasi.....	53
10.5. Tahap pewarnaan hematoksilin-eosin.	54
10.6. Tahap dehidrasi (sesudah pewarnaan).....	54
10.7. Proses <i>mounting</i>	54
10.8. Tahap pembacaan sampel.....	55
G. Analisa Data.....	55
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	58
A. Determinasi Tanaman.....	58
B. Pengumpulan dan Pengeringan Tanaman	59

C. Penetapan Kadar Air dan Kadar Abu Total Serbuk Daun Sambiloto, Batang Brotowali, dan Rimpang Jahe Merah	60
D. Pembuatan Ekstrak Daun Sambiloto, Batang Brotowali, dan Rimpang Jahe Merah	62
E. Hasil Identifikasi KLT terhadap Ekstrak Daun Sambiloto, Batang Brotowali dan Rimpang Jahe Merah.....	63
F. Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus	64
G. Hasil Pengujian Aktivitas Antiartritis	69
H. Hasil Pengujian Jumlah Total Leukosit.....	74
I. Hasil Uji Histopatologi	76
BAB V KESIMPULAN	79
A. Kesimpulan	79
B. Saran	80
BAB VI RINGKASAN	81
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kerangka Konsep Penelitian.....	34
Gambar 2.	Prosedur Pembuatan Ekstrak Etanol Sambiloto, Jahe Merah dan Brotowali.....	42
Gambar 3.	Teknik Mengisi Kamar Hitung	50
Gambar 4.	Teknik Menghitung Sel Darah Putih (Leukosit).....	51
Gambar 5.	Skema Prosedur Uji Antiartiris	56
Gambar 6.	Grafik Hubungan Rata-Rata Berat Badan dengan Waktu Pengamatan	66
Gambar 7.	Grafik Volume Udema Antiarthritis dengan metode CFA	72
Gambar 8.	Profil Histopatologi Jaringan Sendi Tikus dengan Pewarnaan HE (a) Kontrol Normal, (b) Kontrol Negatif, (c) Kontrol Positif, (d) Ekstrak Sambiloto Tunggal, (e) Ekstrak Sambiloto dan Brotowali (0,5 : 0,5) + Topikal (Aloe Vera + Sambiloto + Brotowali)	77

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Pengujian Senyawa Kimia dengan KLT pada Ekstrak Etanol Sambiloto, Jahe Merah dan Brotowali.....	43
Tabel 2.	Penetapan Dosis ke Tikus	45
Tabel 3.	Kelompok Perlakuan.....	46
Tabel 4.	Hasil Rendemen Serbuk Kering.....	59
Tabel 5.	Hasil Susut Pengeringan Serbuk Daun Sambiloto, Rimpang Jahe Merah dan Batang Brotowali	60
Tabel 6.	Hasil Kadar Air Serbuk	61
Tabel 7.	Hasil Kadar Abu Total Serbuk	61
Tabel 8.	Hasil Rendemen Ekstrak Daun Sambiloto, Rimpang Jahe Merah dan Batang Brotowali	63
Tabel 9.	Hasil Pengukuran Rata-Rata Berat Badan Tikus	65
Tabel 10.	Hasil Rata-Rata Volume Udem Tikus	70
Tabel 11.	Hasil Data AUC & DAI pada Kelompok Perlakuan.....	73
Tabel 12.	Hasil Pengukuran Jumlah Total Leukosit pada Tikus	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Keterangan <i>Ethical Clearance</i>	96
Lampiran 2.	Surat Hasil Keterangan Determinasi.....	98
Lampiran 3.	Surat Keterangan Hewan Uji	104
Lampiran 4.	Gambar Tanaman, Serbuk dan Ekstrak Sambiloto, Jahe Merah, dan Brotowali.....	105
Lampiran 5.	Gambar Peralatan dalam Penelitian	106
Lampiran 6.	Gambar Larutan Stok dan Sediaan Induksi CFA	107
Lampiran 7.	Gambar Hewan Uji dan Pemberian Ekstrak secara Oral	109
Lampiran 8.	Pengujian Arthritis	110
Lampiran 9.	Hasil Uji Kadar Air dan Kadar Abu Total	113
Lampiran 10.	Hasil Susut Pengeringan Daun Sambiloto, Rimpang Jahe Merah, dan Batang Brotowali	119
Lampiran 11.	Hasil Rendemen Daun Sambiloto, Rimpang Jahe Merah dan Batang Brotowali	120
Lampiran 12.	Hasil Persentase Rendemen Ekstrak Maserasi Daun Sambiloto, Rimpang Jahe Merah dan Batang Brotowali	121
Lampiran 13.	Hasil Pengamatan KLT	122
Lampiran 14.	Perhitungan Dosis	125
Lampiran 15.	Hasil Pengukuran Volume Udem Kaki Tikus	126
Lampiran 16.	Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus	129
Lampiran 17.	Rumus Perhitungan Luas AUC	132
Lampiran 18.	Perhitungan Persentase Daya Antiinflamasi	134
Lampiran 19.	Tabel Jumlah Sel Leukosit	136
Lampiran 20.	Hasil Analisa Statistik menggunakan SPSS.....	137

DAFTAR SINGKATAN

ACPA	: <i>Anti Citrullinated Protein Antibodies</i>
ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
AD	: <i>Andrographolide</i>
AIA	: <i>Adjuvant-induced arthritis</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
B2P2TO-OT	: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional
CFA	: <i>Complete Freund Adjuvant</i>
CIA	: <i>Collagen-Induced Arthritis</i>
COMP	: <i>Cartilage Oligomeric Matrix Protein</i>
COX	: Siklooksigenase
DAI	: Daya Antiinflamasi
DEX	: Deksametason
DMARDs	: <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ED50	: Dosis Efektif Median
EULAR	: <i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FLS	: <i>Fibroblast-Like Synoviocytes</i>
HE	: Hematoxylin Eosin
HPA	: <i>Hypothalamic Pituitar-Adrenal</i>
Hsp	: <i>Heat Shock Protein</i>
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
I κ B	: <i>Inhibitory kappa B</i>
JAK	: Janus Kinases
LPS	: Lipopolisakarida
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: Metaloproteinase
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSU	: Monosodium Urat
MTX	: Methotrexate
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor κ-Light-Chain Enhancer of Activated B Cells</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
OA	: Osteoarthritis
OGTT	: <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
PGE	: Prostaglandin E

PG-PS	: Peptidoglikan-Polisakkarida
PIA	: <i>Pristane induced arthritis</i>
RA	: Reumatoid Arthritis
RANK	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $k\beta$</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $k\beta$ Ligan</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCWIA	: <i>Streptococcal Cell Wall Induced Arthritis</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
STAT	: <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
Syk	: Spleen Tyrosine Kinase
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Reumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang umum diketahui dan memerlukan perhatian khusus untuk pengenalan klinis dan pengobatannya, karena sering kali menyebabkan kerusakan sendi permanen, kecacatan, dan bahkan kematian dini. RA lebih sering menyerang wanita dibandingkan pria. Prevalensi penyakit ini bervariasi pada berbagai kelompok populasi di dunia, data dari berbagai pusat pendidikan di Indonesia menunjukkan bahwa jumlah pasien yang terdiagnosis RA mengalami peningkatan. Sampai saat ini telah dikembangkan kriteria klasifikasi yang dapat digunakan sebagai alat bantu diagnosis RA untuk menghindari keterlambatan diagnosis yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan. Pengobatan RA yang benar dan akurat memberikan hasil yang baik, mencegah komplikasi, menghindari penggunaan obat yang tidak tepat dan meningkatkan kualitas hidup pasien RA (Hidayat *et al.*, 2021). Prevalensi RA pada populasi umum adalah 1-3%, dengan kejadian tertinggi pada usia 40an-50an. Wanita meninggal 3 sampai 4 kali lebih sering dibandingkan pria. Gambaran dan manifestasi klinis dapat bervariasi antar populasi. Orang kulit putih yang tinggal di kota-kota di Eropa dan Amerika Utara lebih mungkin mengidap penyakit ini dibandingkan di pedesaan Afrika. Pada penelitian Fauzi (2019), 75% pasien RA adalah perempuan. Sendi perifer pertama RA dan distribusi antara kedua sisi biasanya simetris.

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kerusakan tulang rawan artikular, penebalan tulang subkondral, pembentukan osteofit pada tepi sendi, dan proses inflamasi nonspesifik ringan pada sinovium. Osteoarthritis bersifat kronis, berkembang perlahan, dan menyebabkan peradangan ringan, kerusakan dan keausan tulang rawan artikular, serta tidak adanya pembentukan tulang baru pada permukaan sendi. Menurut World Health Organization (WHO), sekitar 80% penderita osteoarthritis berusia di atas 65 tahun. Prevalensi osteoarthritis di Amerika Serikat diperkirakan mencapai 40 juta orang dari segala usia, dengan 70% hingga 90% orang berusia 75 tahun ke atas menderita osteoarthritis., radiografi khas dari sendi yang terkena osteoarthritis terlihat. WHO melaporkan bahwa

27,4 juta orang di kawasan Asia Tenggara menderita pasien OA (Putri *et al.*, 2022).

Arthritis gout merupakan penyakit metabolik yang berhubungan dengan pola makan tinggi purin dan minuman beralkohol. Akumulasi kristal monosodium urat (MSU) pada sendi dan jaringan lunak merupakan pemicu utama terjadinya inflamasi pada arthritis gout. Arthritis gout merupakan jenis arthritis tersering ketiga setelah osteoarthritis dan kelompok arthritis eksternal (kerusakan, peradangan, dan beban berlebih pada komponen pendukung sendi). Penyakit ini mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Peningkatan kadar asam urat dalam darah (hiperurisemia) merupakan faktor utama berkembangnya arthritis gout. Masalah terjadi ketika kristal monosodium urat (MSU) terbentuk di sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal berbentuk jarum ini menyebabkan respons inflamasi yang, jika berkelanjutan, dapat menyebabkan nyeri hebat yang berhubungan dengan serangan arthritis gout. Prevalensi bervariasi antar negara, kemungkinan disebabkan oleh perbedaan lingkungan, pola makan, dan genetika. Di Inggris, kejadian arthritis gout dari tahun 2000 hingga 2007 adalah 2,68 per 1000 orang, 4,42 pada pria dan 1,32 pada wanita, dan meningkat seiring bertambahnya usia. Di Italia, kejadian arthritis gout meningkat dari 6,7 per 1000 penduduk pada tahun 2005 menjadi 9,1 per 1000 penduduk pada tahun 2009 (Widyanto, 2014).

NSAID memberikan efek terapeutiknya dengan menghambat siklooksigenase (COX), terutama COX-2, yang meningkat selama peradangan. Namun, faktor risiko harus dipertimbangkan, karena penghambatan prostaglandin dapat menyebabkan efek samping yang serius.. Seperti perdarahan, tukak gastrointestinal, gagal ginjal, gagal jantung, ruam, pusing, kebingungan, kejang (Radu & Bungau, 2021).

Glukokortikoid (prednison, hidrokortison, prednisolon, deksametason) memiliki potensi dan kemanjuran yang lebih besar dibandingkan NSAID, karena mekanisme kompleks dari efek antiinflamasi dan immunosupresifnya, namun profil keamanan NSAID sedikit lebih baik. Efek samping jangka panjang dari Glukokortikoid termasuk penambahan berat badan, retensi air, kelemahan otot, diabetes, penipisan tulang. Oleh karena itu, obat ini memiliki penggunaan jangka pendek dan dapat diberikan secara oral, intravena, intramuskular, dan intraartikular. Glukokortikoid mempunyai dua peran utama dalam pengobatan reumatoid arthritis, sebagai terapi penghubung untuk DMARDs sampai efeknya mulai muncul dan sebagai terapi tambahan untuk

RA aktif yang tetap ada meskipun menggunakan DMARDs. Sangat penting untuk tidak menghentikan terapi kortikosteroid secara tiba-tiba karena umpan balik negatif dalam regulasi pulsatilitas aksis *hypothalamic-pituitar-adrenal* (HPA) (Radu & Bungau, 2021).

DMARDs adalah agen farmakologis yang digunakan untuk meningkatkan remisi dengan menekan aktivitas autoimun dan dengan menunda atau mencegah degenerasi sendi. Pengobatan harus dimulai sesegera mungkin karena penerapan dini akan memberikan hasil yang lebih baik, terutama mengingat DMARDs adalah obat yang bekerja lambat dengan onset tertunda antara 6 minggu dan 6 bulan (Radu & Bungau, 2021). Efek samping ringan termasuk gejala fisik, sakit kepala, ruam kulit, mual dan muntah, diare, dan sakit perut. Gangguan penglihatan, penyakit liver, gagal ginjal, penurunan produksi sel darah merah, dan kebutakan (Meta Srikartika *et al.*, 2021).

Pilihan pengobatan saat ini sesuai dengan rekomendasi American College of Rheumatology (ACR) dan European League Against Rheumatism (EULAR) mengelola reumatoid arthritis dari dua perspektif: pengobatan simptomatik *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID), glukokortikoid dan *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs). NSAID (naproxen, ibuprofen, coxib) digunakan pada respon fase akut untuk mengurangi nyeri dengan mengurangi peradangan. Namun, faktor risiko harus dipertimbangkan, karena penghambatan prostaglandin dapat menyebabkan efek samping yang serius. Glukokortikoid seperti prednison, hidrokortison, prednisolon, deksametason memiliki potensi dan kemanjuran yang lebih besar dibandingkan NSAID, karena mekanisme kompleks dari efek antiinflamasi dan immunosupresifnya, namun profil keamanan NSAID sedikit lebih baik. Efek samping jangka panjang dari Glukokortikoid termasuk penambahan berat badan, retensi air, kelemahan otot, diabetes, penipisan tulang. Oleh karena itu, obat ini memiliki penggunaan jangka pendek dan dapat diberikan secara oral, intravena, intramuskular, dan intraartikular. Pengobatan harus dimulai sesegera mungkin karena penerapan dini akan memberikan hasil yang lebih baik, terutama mengingat DMARDs adalah obat yang bekerja lambat dengan onset tertunda antara 6 minggu dan 6 bulan (Radu & Bungau, 2021). Efek samping ringan termasuk gejala fisik, sakit kepala, ruam kulit, mual dan muntah, diare, dan sakit perut (Meta Srikartika *et al.*, 2021).

Hal ini karena adanya kelemahan dan efek samping, maka perlu adanya terapi pendamping yaitu pengobatan tradisional dapat menjadi alternatif

pelengkap pengobatan modern untuk mencapai tujuan yang tertuang dalam pernyataan tersebut dan dapat diterapkan pada masyarakat secara keseluruhan. Tanaman herbal merupakan tanaman yang dapat digunakan dalam pengobatan tradisional dan biasa disebut dengan tanaman obat. Pengobatan tradisional dengan menggunakan tanaman herbal sering disebut juga dengan istilah fitoterapi atau pengobatan herbal. Pengobatan tradisional merupakan suatu tradisi yang diwariskan secara turun temurun, suatu karya dalam bidang kesehatan yang diwariskan oleh nenek moyang kita. Pengobatan penyakit secara tradisional, yang dikenal dengan obat herbal alami, atau lebih umum disebut obat herbal, masih dipertahankan dalam masyarakat modern (Lavenia *et al.*, 2019).

Andrographolide (AD) merupakan diterpenoid dari tanaman sambiloto dengan sejumlah khasiat biologis. Pada penelitian Luo *et al.* (2020), Berat badan kelompok AD 100 mg/kg meningkat secara signifikan, sedangkan penambahan berat badan kelompok MTX melambat, menunjukkan bahwa efek toksik andrografolida lebih sedikit, dan tidak mempengaruhi pertumbuhan normal tikus, dan pengobatan MTX artritis dapat disertai dengan efek samping toksik. Histopatologi menunjukkan infiltrasi neutrofil, erosi tulang, dan sinovium jaringan sendi pergelangan kaki pada tikus kelompok andrografolida 100 mg/kg mengalami penurunan yang signifikan. Selain itu, andrografolida diduga meningkatkan infiltrasi neutrofil dan memberikan efek anti-rematik.

Zingiber Officinale Var Rubrum Rhizoma, yang biasa dikenal dengan nama jahe merah, merupakan salah satu tanaman obat yang paling umum digunakan. Ramuan ini banyak digunakan sebagai komponen integral dari banyak obat tradisional di negara-negara Asia dan Timur Tengah untuk meringankan berbagai penyakit (Hwang *et al.*, 2017). Pemberian jahe merah secara signifikan dapat mengurangi edema, menurunkan jumlah leukosit, neutrofil, dan limfosit. Peradangan yang diinduksi CFA menunjukkan perbaikan sel saraf ditunjukkan dengan berkurangnya vasodilatasi, penonjolan nukleus, dan nekrosis sel. Hal ini yang dikatakan oleh Fajrin *et al.*, (2023).

Tinospora cordifolia W, memiliki efek farmakologis yang dapat menyembuhkan berbagai jenis penyakit yaitu bersifat sebagai analgetik, anti-inflamasi, antikoagulan, tonikum, antiperiodikum, diuretikum. Menurut Lakoan *et al.*, (2020), batang brotowali menunjukkan adanya persen penurunan

volume edema. Penurunan jumlah leukosit terendah ditunjukkan pada kelompok brotowali memberikan efek penurunan leukosit yang lebih baik.

Lidah buaya (*family xanthorrhoeaceae*) merupakan salah satu tanaman pionir yang dahulu digunakan untuk mengurangi gejala peradangan pada berbagai suku bangsa. Para peneliti telah menemukan sifat penyembuhan luka, anti-inflamasi, anti-rematik, dan anti-nosiseptif yang kuat dari gel lidah buaya dalam sistem model yang sesuai. Interaksi komponen gel herbal dengan modulator inflamasi merupakan bidang penelitian utama di tingkat eksperimental. Karena tidak ada penelitian rinci tentang gel lidah buaya yang tidak diobati pada model hewan, data yang disajikan diharapkan dapat berkontribusi pada pengetahuan yang ada tentang kemanjuran obat dari gel lidah buaya. Dalam penelitian ini, kami mengevaluasi potensi anti-inflamasi in vitro dari homogenat gel lidah buaya yang dipanen secara alami dan tidak diobati serta evaluasi in vivo terhadap ekspresi dua biomolekul proinflamasi, yaitu TNF- α dan COX-2. Peradangan dilakukan pada model tikus. Sendi yang diinduksi CFA setelah asupan oral homogenat gel lidah buaya (Paul *et al.*, 2021).

Pemanfaatan kombinasi kedua tanaman sebagai sediaan obat herbal untuk pengobatan penyakit artritis didasarkan pada tindakan antiartiritis yang terdokumentasi dari tanaman ini. Formulasi polih herbal, yang melibatkan pemanfaatan ekstrak dari berbagai spesies tumbuhan, diyakini memiliki sifat farmakologi tambahan yang dapat berinteraksi secara sinergis dan dinamis. Interaksi ini diharapkan dapat menghasilkan tercapainya manfaat terapeutik yang optimal sekaligus meminimalkan terjadinya efek samping (Tukiran *et al.*, 2023).

Model artritis yang diinduksi *complete freund's adjuvant* (CFA) dimodifikasi secara signifikan untuk mempelajari mekanisme inflamasi akut atau kronis, mono atau poliartritis. Dosis CFA yang berbeda diuji untuk membuat model artritis pada tikus melalui rute subkutan, intradermal, atau intra-artikular. Namun, hanya sedikit penelitian yang mempertimbangkan efek nosiseptif dan inflamasi ketika menentukan dosis CFA optimal untuk mengembangkan model tikus poliartritis kronis yang meniru RA pada manusia. Dalam studi oleh (Noh *et al.*, 2021), tikus divaksinasi dengan CFA dosis tinggi mulai dari 5,0 mg/ml hingga 10,0 mg/ml. Beberapa perubahan diamati pada berat badan hewan, aktivitas spontan, allodynia taktil,

hiperalgesia termal, perkembangan edema inflamasi pada sendi, struktur morfologi sendi dan tungkai belakang, serta indikator hematologi.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka didapatkan rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana aktivitas antiartritis ekstrak etanol tunggal daun sambiloto, rimpang jahe merah dan batang brotowali dalam bentuk oral dan topikal?
2. Bagaimana aktivitas antiartritis ekstrak etanol kombinasi daun sambiloto dengan rimpang jahe merah dan batang brotowali dalam bentuk oral dan topikal?
3. Manakah sampel yang memiliki aktivitas antiartritis paling baik terhadap pengujian secara *in vivo*?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan makalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui aktivitas anti artritis ekstrak etanol tunggal daun sambiloto, rimpang jahe merah dan batang brotowali dalam bentuk oral dan topikal.
2. Mengetahui aktivitas anti artritis ekstrak etanol kombinasi daun sambiloto dengan rimpang jahe merah dan batang brotowali dalam bentuk oral dan topikal.
3. Mengetahui sampel yang memiliki aktivitas antiartritis paling baik terhadap pengujian secara *in vivo*.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan mendukung kemajuan ilmu pengetahuan khususnya di bidang pengobatan tradisional. Penelitian ini diharapkan tidak hanya menambah data klinis mengenai efektivitas daun sambiloto dengan jahe merah dan batang brotowali sebagai pendarahan, namun juga memberikan landasan bagi penelitian selanjutnya khususnya penelitian pengembangan peradangan sendi dan obat herbal lainnya.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai aktivitas anti artritis kombinasi ekstrak etanol daun sambiloto dengan rimpang jahe merah dan batang brotowali diinduksi CFA ini belum pernah dilakukan oleh peneliti lain. Namun peneliti menemukan beberapa penelitian yang beberapa objek dan metode sebagai keaslian penelitian ini.

Untuk penelitian Luo *et al.*, (2020) bahwa tanaman sambiloto pada kelompok dengan dosis 100 mg/kg mengalami penurunan volume udem kaki belakang, penurunan tingkat keparahan, penurunan keparahan gejala radang sendi. Dan pada histopatologi menunjukkan penurunan yang signifikan infiltrasi neutrophil, erosi tulang dan jaringan sendi pergelangan kaki pada bagian sinovium. Dalam hal ini dosis tersebut dapat disimpulkan pada tikus yaitu 20 mg/200 g bb tikus.

Berdasarkan penelitian (Li *et al.*, 2019), Ekstrak etanol sambiloto dilakukan pengujian dengan hewan uji yang digunakan oleh peneliti adalah mencit yang diinduksi CFA, kemudian diberikan pemberian ekstrak etanol sambiloto pada dosis masing-masing 25; 50 mg/kg BB dengan kontrol agen lipopolisakarida. Penelitian ini dilakukan beberapa pengujian yaitu fitokimia, volume udem, histopatologi dengan mengatur keseimbangan neutrofil apoptosis-netosis. Penelitian ini menyelidiki mekanisme antiartritis sambiloto dalam model murine RA dan hasil kami menunjukkan bahwa sambiloto meringankan artritis murine dengan mempromosikan apoptosis neutrofil dan menekan netosis neutrofil yang bergantung pada autophagy. Temuan ini menunjukkan bahwa sambiloto memiliki potensi farmasi yang besar untuk pengobatan artritis

Akhtar *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa ekstrak daun sambiloto ternyata cukup efektif mengembalikan profil metabolisme tikus obesitas-diabetes yang terganggu kembali ke kondisi normal. Penelitian ini menunjukkan potensi anti diabetes dari ekstrak tanaman sambiloto dan memperkuat gagasan penggunaan tanaman ini untuk melawan diabetes. Metode genetik klasik lebih lanjut dan teknik molekuler tercanggih dapat memberikan wawasan tentang mekanisme molekuler yang terlibat dalam patogenesis diabetes melitus dan obat anti-diabetes. Hal itu ditunjukkan dengan *oral glucose tolerance test* (OGTT), ditemukan penurunan yang signifikan pada kadar glukosa darah tikus yang diberi pemberian ekstrak sambiloto.

Dalam penelitian ini Al-Nahain *et al.*, (2014), ekstrak jahe merah diberikan secara oral dengan dosis 33 mg/200 g BB tikus selama 26 hari pada tikus arthritis. Ekstrak jahe merah secara signifikan menekan cakar dan pembengkakan sendi. Aktivitas anti arthritis oleh jahe merah pada tikus yang mengalami reumatoid arthritis, osteoarthritis, dan ketidaknyamanan otot secara mandiri.

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa menggunakan dua tanaman dalam uji antiarthritis. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini menggunakan kombinasi kayu secang dan rimpang jahe merah sebagai uji anti arthritis dalam larutan karboksimetil selulosa (CMC) 0,5%, khususnya F2 (terdiri dari ekstrak kayu secang dengan dosis 60 mg per 200 g berat badan dan ekstrak jahe merah dengan dosis 30 mg per 200 g berat badan), menunjukkan efek antiarthritis yang paling menonjol. Efek ini dibuktikan dengan penurunan edema kaki tikus sebesar 86,72% dan dampak antiarthritis yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) jika dibandingkan dengan kontrol negatif, yang ditunjukkan dengan penurunan volume edema. Analisis statistik menggunakan ANOVA satu arah dilakukan terhadap data hemoglobin, sel darah putih, dan trombosit pada hematologi darah. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan secara statistik yang diamati pada uji hematologi tikus di berbagai kelompok perlakuan ($p > 0,05$) (Tukiran *et al.*, 2023).

Menurut Kandy (2016), bahwa kombinasi ekstrak etanol jahe merah dan daun sidaguri mempengaruhi jumlah sel neutrofil dengan menurunnya jumlah sel neutrofil sehingga dapat digunakan sebagai alternatif terapi inflamasi. Dan pula memiliki aktivitas antiinflamasi yang tidak berbeda signifikan, sedangkan pada kelompok lain dan kontrol positif memiliki aktivitas antiinflamasi yang berbeda signifikan dalam menurunkan jumlah sel neutrofil. Hal ini dilihat dari beberapa pengujian yaitu dengan menghitung jumlah neutrofil.

Dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan Lakoan *et al.* (2020), tikus diinduksi menggunakan CFA untuk aktivitas anti-arthritis dengan mengurangi ukuran edema, mengurangi jumlah sel darah putih dan meningkatkan skor histopatologis ekstrak etanol brotowali dengan dosis 40 mg/200 g bb tikus.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Adnyasari *et al.* (2017), bertujuan untuk menguji aktivitas antiinflamasi dari ekstrak etanol batang brotowali dan

mengidentifikasi kandungan kimianya. Uji aktivitas antiinflamasi dilakukan secara *in vivo* dengan metode induksi karagenan. Brotowali memiliki aktivitas antiinflamasi pada dosis 125 mg/kg BB dengan nilai ED50 sebesar 51,521 mg/kg BB. Kandungan senyawa yang terkandung pada ekstrak etanol brotowali adalah senyawa golongan alkaloid, fenolik, dan steroid. Menurut Fathmah *et al.* (2019), aktivitas antibakteri pada ekstrak etanol dan etil asetat batang brotowali dalam menghambat pertumbuhan bakteri penyebab penyakit diare. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol batang brotowali pada konsentrasi 60% menunjukkan efek yang paling baik dibandingkan dengan konsentrasi 20% dan 40%. Aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat batang brotowali sama baiknya pada konsentrasi 20% ; 40% dan 60%. Aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat batang brotowali menunjukkan hasil yang lebih baik daripada ekstrak etanol batang brotowali.

Penelitian Arcueno *et al.* (2015), ekstrak batang brotowali menunjukkan potensi untuk dimanfaatkan sebagai obat luka diabetes, terutama dalam menurunkan kadar glukosa darah dan kedua, dalam mencegah infeksi mikroba di daerah yang terkena. Untuk pembuatan salep brotowali dilakukan dengan menggunakan prosedur rumah tangga di Filipina. Batang segar seberat 100 g dipotong kecil-kecil dan digoreng perlahan hingga kering dalam 200 ml minyak sayur. Batangnya dibuang sementara minyaknya dicampur dengan dua lilin yang diiris menjadi kubus kecil. Semua sisa serbuk disaring. Lilin tercampur rata dan dibiarkan meleleh dan mengendap. Mencit dikelompokkan ke dalam perlakuan berikut dengan lima masing-masing yaitu Kelompok A (tidak mendapat pengobatan dan salep apa pun), Kelompok B (diberi ekstrak IP sehari sekali dan salep dua kali sehari selama empat belas hari), Kelompok C (diberi ekstrak hanya sekali sehari selama empat belas hari), Kelompok D (kontrol positif (Bactroban) selama empat belas hari). Untuk mengetahui hasil yang spesifik dilakukannya evaluasi luka dan pengujian histopatologi.

Perbedaan dari penelitian yang akan dilakukan adalah dari sampel penelitian ini menggunakan bahan senyawa yang dikombinasikan berbeda yaitu ekstrak etanol daun sambiloto, rimpang jahe merah dan batang brotowali yang dikombinasikan kembali secara oral dan topikal. Dan beberapa lain hal ada pula yang berbeda terkait aktivitas, penggunaan hewan uji dan pemberian induksi yang berbeda dari masing-masing penelitian.