

**AKTIVITAS ANTIARTRITIS KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
TANAMAN CIPLUKAN (*Physalis angulate* L.), AKAR ALANG-
ALANG (*Imperata cylindrica* Linn.) DAN DAUN SAMBILOTO
(*Andrographis Paniculata* Burm.f) 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 :

**Dwi Sрни
R232210348**

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

**AKTIVITAS ANTIARTRITIS KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
TANAMAN CIPLUKAN (*Physalis angulate* L.), AKAR ALANG-
ALANG (*Imperata cylindrica* Linn.) DAN DAUN SAMBILOTO
(*Andrographis Paniculata* Burm.f) 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 :

**Dwi Sрни
R232210348**

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

PENGESAHAN TESIS

Berjudul
**AKTIVITAS ANTIARTRITIS KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
TANAMAN CIPLUKAN (*Physalis angulate* L.), AKAR ALANG-
ALANG (*Imperata cylindrica* Linn.) DAN DAUN SAMBILOTO
(*Andrographis Paniculata* Burm.f) TERHADAP
TIKUS YANG DIINDUKSI CFA**

Oleh :
Dwi Sрни
R232210348

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

Pembimbing Pendamping

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

Dewan Penguji:

- 1 Dr. apt. Wiwin Herdwiani, S. Si., M. Sc.
- 2 Dr. apt. Tri Wijayanti, S. Farm., MPH.
- 3 Dr. apt Gunawan Pamudji Widodo, S. Si., M. Si.
- 4 Dr. apt. Rina Herowati, S. Si., M. Si.

Handwritten signatures and initials of the examiners, corresponding to the list above. The signatures are written in blue ink over the printed names.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Tesis ini saya persembahkan kepada :

Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang, atas Karunia-

Nya sampai pada tahap ini.

Ibu dan Bapak tercinta terima kasih atas do'a, dukungan serta

pengorbanan tanpa harap, sungguh cinta kasih Ibu dan bapak

yang tulus, adalah bara energi yang tak pernah padam.

Ayah haris, pelita hatiku Nadif serta seluruh saudaraku terima

kasih atas do'a dan dukungannya.

Keluarga besar SMK Kesehatan Mandala Bhakti Surakarta,

terimakasih atas kesempatan yang indah mengarungi samudra

ilmu.

Teman-teman seperjuangan S2 Ilmu Farmasi minat Farmasi

Sains, dakilah terus gunung kehidupan sampai tahu rahasia

puncaknya.

HALAMAN PERNYATAAN

Saya menyatakan adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kemaagisteran 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

Dwi Sрни

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 ANTIARTRITIS KOMBINASI EKSTRAK ETANOL TANAMAN CIPLUKAN (*Physalis angulate L.*), AKAR ALANG-ALANG (*Imperata cylindrica Linn.*) DAN DAUN SAMBILOTO (*Andrographis Paniculata Burm.f*) 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 Wakil Ketua Program Studi Jurusan S2 Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

11. Ibu Dr. apt. Tri Wijayanti, S. Farm., MPH. selaku mantan Wakil Ketua Program Studi Jurusan S2 Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
12. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, S. Si., M. Si. selaku pembimbing akademik dan 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. Keluarga besar SMK Kesehatan Mandala Bhakti Surakarta yang telah memfasilitasi selama masa perkuliahan.
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 Mas apt. Bondan Husnul Jati, S. Farm., Bapak apt. Didik Siswanto, S. Far., Gr., Ibu Ratna Sari Dewi, S. Farm., Mbak 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	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Kegunaan Penelitian	5
E. Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Arthritis.....	8
1. Patofisiologi.....	8
2. <i>Pathway Disease</i>	9
3. Terapi Farmakologi.....	10
3.1. <i>Disease modifying antirheumatic drugs</i> (DMARDs)....	10
3.2. Glukokortikoid.	11
3.3. <i>Biologic disease modifying antirheumatic drugs</i> (bDMARDs).....	12
3.4. <i>Non-steroidal anti inflammatory drugs</i> (NSAID). S	13

B. Metode Uji Antiartritis.....	13
1. Metode Induksi.....	13
1.1. <i>Adjuvant-induced arthritis</i>	13
1.2. <i>Streptococcal cell wall induced arthritis (SCWIA)</i>	14
1.3. <i>Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)</i>	14
1.4. <i>Pristane induced arthritis (PIA)</i>	15
1.5. <i>Antigen induced arthritis (AIA)</i>	15
1.6. <i>Proteoglycan induced arthritis</i>	15
1.7. <i>Collagen induced arthritis (CIA)</i>	16
2. Metode Analisa.....	16
2.1. Pengukuran berat badan tikus.....	16
2.2. Pengukuran volume kaki.	17
2.3. Estimasi parameter leukosit.....	18
2.4. Uji histopatologi persendian.....	18
C. Tanaman Ciplukan.....	19
1. Sistematika Tanaman.....	19
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	19
3. Aktivitas Antiartritis.....	19
D. Tanaman Alang - Alang.....	20
1. Sistematika Tanaman.....	20
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	20
3. Aktivitas Antiartritis.....	21
E. Tanaman Sambiloto.....	21
1. Sistematika Tanaman.....	21
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	22
3. Aktivitas Antiartritis.....	22
F. Tanaman Lidah Buaya.....	23
1. Sistematika Tanaman.....	23
2. Kandungan Kimia Tanaman.....	23

3. Aktivitas Antiarthritis	24
G. Simplisia dan Penyarian	24
H. Pengujian Antiarthritis dengan Metode CFA.....	25
I. Landasan Teori.....	27
J. Kerangka Konsep Penelitian.....	31
K. Hipotesis	32
BAB III METODE PENELITIAN.....	33
A. Rancangan Penelitian.....	33
B. Subjek dan Lokasi Penelitian.....	33
C. Populasi dan Sampel.....	34
D. Variabel Penelitian.....	34
1. Identifikasi Variabel Utama	34
2. Klasifikasi Variabel Utama	34
3. Definisi Operasional Variabel Utama	35
E. Alat, Bahan dan Hewan Uji.....	36
1. Bahan.....	36
2. Alat	37
3. Hewan Uji.....	37
F. Jalannya Penelitian	37
1. Identifikasi Uji Makroskopis Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	37
2. Pembuatan Serbuk Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	37
3. Penetapan Susut Pengeringan Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	38
4. Pembuatan Ekstrak Etanol Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	38
4.1. Perhitungan Rendemen Ekstrak.	38
4.2. Penetapan Susut Pengeringan.....	38
4.3. Perhitungan Kadar Abu Total.	38

4.4. Perhitungan Abu Tidak Larut Asam.	38
5. Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Ekstrak Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	39
5.1. Identifikasi steroid.	39
6. Penetapan Dosis.....	40
6.2. Dosis ekstrak akar alang-alang.....	40
6.3. Dosis ekstrak daun sambiloto.....	40
6.4. Dosis triamsinolon asetonid.	41
7. Perlakuan Hewan Uji.....	41
8. Pengujian Aktivitas Antiartritis	44
8.1. Uji aktivitas antiartritis diinduksi pereaksi CFA.	44
8.2. Penggunaan alat <i>plethysmograph</i>	44
9. Estimasi Parameter Leukosit	44
9.1. Persiapan sampel.	44
9.2. Pengisian Pipet Leukosit.	45
9.3. Pengisian Kamar Hitung.....	45
9.4. Menghitung Jumlah Sel.....	46
9.5. Perhitungan jumlah leukosit.	46
10. Uji Histopatologi Persendian.....	47
10.1. Fiksasi jaringan dengan formalin dalam PBS pH 7,4..	47
10.2. Tahap dekalsifikasi dengan metode <i>von ebner's</i>	47
10.3. Tahap pembuatan blok parafin.....	48
10.4. Tahap deparafinasi dan rehidrasi.	49
10.5. Tahap pewarnaan hematoksilin-eosin.....	49
10.6. Tahap dehidrasi (sesudah pewarnaan).	50
10.7. Proses <i>mounting</i>	50
10.8. Tahap pembacaan sampel.	50
G. Analisa Data.....	50
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	53

A. Identifikasi Tanaman.....	53
B. Pengumpulan dan Pengeringan Tanaman	54
C. Penetapan Kadar Air dan Kadar Abu Serbuk Tanaman Ciplukan, Akar Alang - Alang dan Daun Sambiloto	55
D. Pembuatan Ekstrak Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiototo	57
E. Hasil Identifikasi KLT terhadap Ekstrak Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	58
F. Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus	58
G. Hasil Pengujian Aktivitas Antiartritis	62
H. Hasil Uji Histopatologi	66
BAB V KESIMPULAN	69
A. Kesimpulan	69
B. Saran	69
BAB VI RINGKASAN	70
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Konsep Penelitian.....	31
Gambar 2. Prosedur Pembuatan Ekstrak Etanol Ciplukan dengan Akar Alang-Alang dan Daun Sambiloto	39
Gambar 3. Teknik Mengisi Kamar Hitung	45
Gambar 4. Teknik menghitung WBC	46
Gambar 5. Skema Prosedur Uji Antiartritis.....	51
Gambar 6. Histopatologi Jaringan Sendi Tikus dengan Pewarnaan HE (100 X).....	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Pengujian Senyawa Kimia dengan KLT pada Ekstrak Etanol Tanaman Ciplukan, Akar Alang-Alang dan Daun Sambiloto	40
Tabel 2.	Penetapan Dosis ke Tikus	41
Tabel 3.	Kelompok Perlakuan.....	42
Tabel 4.	Hasil Pengumpulan dan Pengolahan Simplisia.....	54
Tabel 5.	Hasil Susut Pengeringan Serbuk Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	55
Tabel 6.	Hasil Kadar Air Serbuk	56
Tabel 7.	Hasil Kadar Abu Total Serbuk	56
Tabel 8.	Hasil Rendemen Ekstrak Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto.....	57
Tabel 9.	Hasil Pengukuran Rata-Rata Berat Badan Tikus	59
Tabel 10.	Hasil Data AUC & Daya Anti Inflamasi (DAI) pada Kelompok Perlakuan.....	63
Tabel 11.	Hasil Pengukuran Jumlah Total Leukosit pada Tikus	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Hasil Keterangan Identifikasi Tanaman	80
Lampiran 2.	Surat Keterangan Hewan Uji	86
Lampiran 3.	Gambar Tanaman, Serbuk dan Ekstrak Ciplukan, Alang - Alang, dan Sambiloto.....	89
Lampiran 4.	Gambar Peralatan dalam Penelitian	90
Lampiran 5.	Gambar Larutan Stok dan Sediaan Induksi CFA	91
Lampiran 6.	Gambar Hewan Uji dan Pemberian Ekstrak secara Oral	93
Lampiran 7.	Pengujian Arthritis	94
Lampiran 8.	Hasil Penetapan Susut Pengeringan Tanaman Ciplukan, Akar Alang – Alang dan Daun Sambiloto	97
Lampiran 9.	Hasil Persentase Rendemen Ekstrak Maserasi Tanaman Ciplukan, Akar Alang - Alang dan Daun Sambiloto.....	98
Lampiran 10.	Hasil Pengamatan KLT	99
Lampiran 11.	Perhitungan Dosis	102
Lampiran 12.	Hasil Pengukuran Volume Udem Kaki Tikus	103
Lampiran 13.	Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus	104
Lampiran 14.	Hasil Analisa Statistik menggunakan SPSS (AUC).....	107

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>
B2P2TO-OT	: <i>Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional</i>
CFA	: <i>Complete Freund Adjuvant</i>
CIA	: <i>Collagen-Induced Arthritis</i>
COMP	: <i>Cartilage Oligomeric Matrix Protein</i>
COX	: <i>Siklooksigenase</i>
DEX	: <i>Deksametason</i>
DMARDs	: <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ED50	: <i>Dosis Efektif Median</i>
EULAR	: <i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FLS	: <i>Fibroblast-Like Synoviocytes</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
HPA	: <i>Hypothalamic Pituitary-Adrenal</i>
Hsp	: <i>Heat Shock Protein</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
I κ B	: <i>Inhibitory kappa B</i>
JAK	: <i>Janus Kinases</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: <i>Metaloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSU	: <i>Monosodium Urat</i>
MTX	: <i>Methotrexate</i>
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	: <i>Osteoarthritis</i>
OGTT	: <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
PGE	: <i>Prostaglandin E</i>
PG-PS	: <i>Peptidoglikan-Polisakarida</i>

PIA	: <i>Pristane induced arthritis</i>
RA	: <i>Reumatoid Arthritis</i>
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	: <i>Spleen Tyrosine Kinase</i>
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

Arthritis merupakan kelainan yang menyebabkan pembengkakan dan nyeri pada sendi selama periode waktu yang lama, dapat disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh yang tidak berfungsi, genetika, atau cedera sendi di masa kanak-kanak. Hal ini dapat berdampak pada tulang rawan di sekitar sendi yang terkena, serta organ dalam seperti jantung, paru-paru, mata, dan lainnya. Sebagian besar orang mengalami arthritis di tangan, kaki, atau pergelangan tangan. Arthritis terdiri dari dua jenis yaitu arthritis reumatoid (RA) dan osteoarthritis (OA). RA adalah penyakit autoimun yang diikuti oleh peradangan kronis. OA disebabkan oleh hiperplasia membran sinovial, yang menyebabkan kerusakan tulang yang signifikan di sekitar sendi. Gejalanya antara lain nyeri, kaku, keterbatasan gerakan, dan lain-lain (Bhattacharya *et al.*, 2020).

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif sendi yang bersifat kronik dan berkembang secara lambat, hal ini menunjukkan kerusakan pada kartilago sendi, penebalan tulang subkondral, pembentukan osteofit pada tepi sendi, dan proses peradangan ringan pada sinovium nonspesifik. OA juga menyebabkan deteriorasi, abrasi rawan sendi, dan pembentukan tulang baru pada permukaan sendi. (Putri *et al.*, 2022).

Arthritis gout merupakan salah satu penyakit metabolik (*metabolic syndrom*) yang berkaitan dengan pola makan diet tinggi purin dan minuman beralkohol. Penimbunan kristal monosodium urat (MSU) pada sendi dan jaringan lunak merupakan pemicu utama terjadinya peradangan atau inflamasi pada gout arthritis. Arthritis gout adalah jenis arthritis terbanyak ketiga setelah osteoarthritis dan kelompok arthritis luar sendi (gangguan pada komponen penunjang sendi, peradangan, penggunaan berlebihan). Penyakit ini mengganggu kualitas hidup penderitanya. Peningkatan kadar asam urat dalam darah (hiperurisemia) merupakan faktor utama terjadinya arthritis gout. Bentuk kristal-kristal monosodium urat (MSU) pada sendi dan jaringan sekitarnya akan menyebabkan masalah. Kristal berbentuk jarum ini menyebabkan reaksi peradangan, yang jika berlanjut akan menyebabkan nyeri yang sangat parah, yang sering terjadi bersamaan dengan serangan arthritis gout. Prevalensi bervariasi di antara negara, mungkin karena perbedaan lingkungan,

diet, dan genetik. Di Italia, jumlah kasus artritis gout meningkat dari 6,7 per 1.000 penduduk pada tahun 2005 menjadi 9,1 per 1.000 penduduk pada tahun 2009, dengan prevalensi 4,42 kasus pria dan 1,32 kasus wanita, dan meningkat seiring bertambahnya usia dari tahun 2.000 hingga 2007. (Widyanto, 2014).

Diagnosis awal merupakan indikator utama untuk mendapatkan hasil pengobatan yang efektif dengan parameter berkurangnya kerusakan sendi, perkembangan radiologis lebih lambat, tidak ada cacat fungsional, obat untuk RA sampai saat ini belum ada sehingga strategi pengobatan RA bertujuan mempercepat diagnosis dan status aktivitas penyakit rendah. Terapi farmakologis yang digunakan secara umum yaitu penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan kortikosteroid yang terbukti mengurangi rasa sakit dan kekakuan, namun tidak memperlambat perkembangan penyakit (Guo *et al.*, 2018).

Obat antiinflamasi utama adalah steroid (seperti betametason, prednisolon, dan deksametason) atau nonsteroid (seperti aspirin, diklofenak, ibuprofen, indometasin, naproxen, nime-sulide, dan celecoxib), yang digunakan untuk mengobati peradangan akut dan penyakit peradangan kronis seperti osteoarthritis dan artritis reumatoid (Ghasemian *et al.*, 2016). DMARDs adalah obat-obatan yang menekan aktivitas autoimun dan menunda atau mencegah degenerasi sendi, yang meningkatkan remisi. Hasil yang lebih baik dengan cara, pengobatan harus dimulai segera mungkin karena obat-obatan yang dikenal sebagai DMARDs bekerja dengan lambat dan memiliki onset tertunda antara enam minggu dan enam bulan. (Radu & Bungau, 2021).

Obat-obat RA dalam penggunaannya memiliki efek samping antara lain hiperglikemia, hipertensi, osteoporosis, penambahan berat badan, ketidakstabilan suasana hati, dan gangguan tidur (Sparks, 2019). Pencarian sumber alami baru-baru ini menjadi populer untuk mendapatkan keamanan yang lebih baik, efektif, dan hemat biaya, mendapatkan obat antiinflamasi dengan efek samping yang rendah dan biaya obat steroid atau non-steroid sintesis konvensional dapat ditekan (Ghasemian *et al.*, 2016).

Tanaman obat dan metabolit sekundernya semakin banyak digunakan dalam pengobatan penyakit seperti artritis, kekebalan tubuh, diabetes, kecelakaan kardiovaskular, dan lain-lain (Ghasemian *et al.*, 2016). Pengobatan tradisional berfungsi sebagai alternatif pendamping pengobatan modern untuk mencapai tujuan tersebut dan dapat diterapkan di seluruh masyarakat.

Pengobatan tradisional dengan tumbuhan herbal biasanya disebut fitoterapi atau jamu. (Lavenia *et al.*, 2019).

Ciplukan (*Physallis angulata* L.) berkhasiat sebagai obat, ekstrak etanol daun ciplukan telah diteliti sebelumnya memiliki zat aktif steroid, flavonoid dan alkaloid yang memiliki aktivitas antiarthritis dan antiinflamasi dengan mekanisme menghambat denaturasi protein. Ekstrak etanol tanaman ciplukan pada tikus yang diinduksi CFA sebagai antiarthritis menunjukkan penurunan volume udem, penurunan jumlah leukosit, perbaikan profil histopatologi pada kaki tikus pada dosis 50 mg/200 g bb tikus. Ekstrak ini diharapkan menjadi pilihan terapi hipertiroid di masa mendatang (Lakoan *et al.*, 2020).

Alang-alang (*Imperata cylindrica* L.) telah diuji secara empiris maupun ilmiah mempunyai efek antiinflamasi diduga dapat mencegah dan mengobati terjadinya penyakit arthritis. Menurut Klau *et al.* (2014), akar alang-alang dapat memberikan penurunan volume udem paling besar karena memiliki senyawa *Cylindol A* yang mempunyai efek antiinflamasi melalui penghambatan enzim lipooksigenase. Dosis 280 mg/kgBB menunjukkan efek antiinflamasi pada penurunan udem kaki belakang tikus, penurunan keparahan gejala radang sendi.

Tanaman sambiloto (*Andrographis Paniculata* Burm.f) memiliki senyawa aktif *Andrographolide* (AD) yang merupakan diterpenoid yang berkhasiat biologis. Penelitian Luo *et al.* (2020) menunjukkan bahwa berat badan tikus kelompok AD meningkat secara signifikan pada 100 mg/kg, sedangkan pertambahan berat badan kelompok (Methotrexate) MTX melambat. Ini menunjukkan bahwa efek toksik andrografolida lebih sedikit dan tidak mempengaruhi pertumbuhan normal tikus, dan pengobatan arthritis dengan MTX dapat memiliki efek samping toksik. Hipopatologi menunjukkan penurunan yang signifikan dalam infiltrasi neutrofil, erosi tulang, dan sinovium jaringan sendi pergelangan kaki pada tikus kelompok andrografolida 100 mg/kg. Sambiloto dianggap memiliki efek antiarthritis dan meningkatkan infiltrasi neutrofil. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* (2019), ekstrak etanol sambiloto diuji pada mencit yang diinduksi CFA. Peneliti memberikan ekstrak etanol sambiloto pada dosis 25, 50 mg/kg BB dengan kontrol agen lipopolisakarida. Studi ini dilakukan beberapa pengujian yaitu fitokimia, volume udem, histopatologi dengan mengatur keseimbangan neutrofil apoptosis-netosis.

Lidah buaya (Family *Xanthorrhoeaceae*) adalah salah satu tanaman pertama yang digunakan untuk mengurangi gejala peradangan pada manusia dari berbagai etnis. Dalam sistem model yang sesuai, peneliti menemukan gel lidah buaya memiliki sifat penyembuhan luka, antiinflamasi, antiarthritis, dan anti-nosiseptif. Pada tingkat eksperimental, aspek utama yang diperhatikan adalah bagaimana konstituen gel tanaman berinteraksi dengan modulator inflamasi. (Paul *et al.*, 2021).

CFA (*Complete Freund's Adjuvant*) merupakan suspensi bakteri tuberkulosis pada lilin parafin. Model hewan lengkap yang diinduksi CFA sebagai model yang paling representatif untuk pengujian obat antiarthritis. (Mus *et al.*, 2023). Model arthritis yang diinduksi CFA) pertama kali telah banyak dimodifikasi untuk penyelidikan akut atau kronis, mono atau poliarthritis, dan mekanisme inflamasi. Berbagai dosis CFA diuji untuk membuat model tikus arthritis dalam literatur sebelumnya melalui rute subkutan, intradermal atau intraartikular. Namun, hanya sedikit penelitian yang memasukkan efek nosiseptif dan inflamasi dalam mengidentifikasi dosis CFA optimal untuk mengembangkan model tikus poliarthritis kronis yang meniru RA pada manusia. Dalam penelitian Noh *et al.* (2021) tikus diinokulasi dengan CFA dosis tinggi, berkisar antara 5,0 mg/mL hingga 10,0 mg/mL; beberapa perubahan diamati pada berat badan hewan, aktivitas spontan, perkembangan allodynia taktil, hiperalgesia termal, edema inflamasi sendi, struktur morfologi sendi dan kaki belakang serta indeks hematologis. Hewan diinduksi CFA untuk uji aktivitas antiarthritis, parameter yang diteliti yaitu penurunan sel darah putih, penurunan volume udem dan perbaikan profil histopatologi.

B. Perumusan Masalah

Perumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana aktivitas antiarthritis sediaan tunggal ekstrak etanol tanaman ciplukan, akar alang-alang dan daun sambiloto dalam bentuk oral dan topikal?
2. Bagaimana aktivitas antiarthritis kombinasi ekstrak etanol tanaman ciplukan, dengan akar alang-alang dan daun sambiloto dalam bentuk oral dan topikal?

3. Manakah aktivitas yang terbaik dari ekstrak etanol tunggal dan kombinasi tanaman ciplukan, dengan akar alang-alang dan daun sambiloto secara oral dan topikal?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui aktivitas antiartritis ekstrak etanol tanaman ciplukan, akar alang- alang dan daun sambiloto dalam bentuk oral dan topikal.
2. Mengetahui aktivitas antiartritis kombinasi ekstrak etanol tanaman ciplukan, dengan akar alang-alang dan daun sambiloto dalam bentuk oral dan topikal.
3. Mengetahui ekstrak etanol tunggal dan kombinasi yang terbaik dari tanaman tanaman ciplukan, dengan akar alang-alang dan daun sambiloto secara oral dan topikal.

D. Kegunaan Penelitian

Khususnya dalam bidang obat tradisional, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan membantu pengembangan ilmu pengetahuan. Diharapkan penelitian ini akan menambah data klinis tentang manfaat tanaman ciplukan, akar alang-alang, dan daun sambiloto sebagai antiartritis dalam terapi artritis yang lebih logis, serta menjadi dasar penelitian lebih lanjut, terutama penelitian tentang antiartritis dan obat herbal lainnya.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai aktivitas antiartritis kombinasi ekstrak etanol tanaman ciplukan, akar alang-alang dan daun sambiloto pada tikus yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) secara oral dan topikal ini belum pernah dilakukan oleh peneliti lain. Namun peneliti menemukan beberapa penelitian aktivitas dari tanaman tersebut yang mendukung penelitian ini.

Penelitian sebelumnya oleh (Lakoan *et al.*, 2020) ekstrak etanol tanaman ciplukan dengan dosis 50 mg/200 g bb pada tikus yang diinduksi CFA sebagai antiartritis menunjukkan aktivitas pada penurunan volume

udema, penurunan jumlah leukosit, perbaikan profil histopatologi pada kaki tikus.

Penelitian (Klau *et al.*, 2014) menyebutkan bahwa tanaman alang-alang dengan dosis 280 mg/kgBB menunjukkan aktivitas pada penurunan kaki belakang, penurunan tingkat keparahan, penurunan keparahan gejala radang sendi, dan pada profil histopatologi menunjukkan penurunan yang signifikan infiltrasi neutrophil, erosi tulang dan jaringan sendi pergelangan kaki pada bagian sinovium, sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis yang digunakan yaitu 56 mg/200 g bb tikus.

Penelitian (Luo *et al.*, 2020) menemukan bahwa dosis tanaman sambiloto 100 mg/kg bb pada hewan uji mengurangi tingkat keparahan kaki belakang dan gejala radang sendi. Profil histopatologi menunjukkan bahwa pada bagian sinovium terdapat penurunan yang signifikan dalam infiltrasi neutrophil, erosi tulang, dan jaringan sendi pergelangan kaki. sehingga dapat disimpulkan dosis yang digunakan pada tikus yaitu 20 mg/200 g bb tikus.

Penelitian (Li *et al.*, 2019), Untuk menguji hewan uji mencit yang diinduksi CFA, ekstrak etanol sambiloto diberikan pada dosis 25 atau 50 mg/kg BB dengan kontrol agen lipopolisakarida. Penelitian ini menyelidiki fitokimia, volume udem, dan histopatologi dengan mengontrol keseimbangan neutrofil apoptosis-netosis. Penelitian ini melihat mekanisme antiarthritis sambiloto dalam model RA murine. Penemuan tersebut menunjukkan bahwa sambiloto mengurangi arthritis murine dengan mendorong kematian neutrofil dan menekan netosis neutrofil yang bergantung pada autophagy. Hasilnya menunjukkan bahwa sambiloto memiliki potensi farmasi yang besar untuk mengobati arthritis.

Akhtar *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa ekstrak daun sambiloto berhasil mengembalikan profil metabolisme tikus yang mengalami obesitas dan diabetes ke kondisi normal. Studi ini menunjukkan potensi ekstrak tanaman sambiloto sebagai antidiabetes, memperkuat gagasan bahwa tanaman ini dapat digunakan untuk melawan diabetes. Mekanisme molekuler yang terlibat dalam pembentukan obat anti-diabetes dan perkembangan diabetes melitus dapat dieksplorasi melalui penggunaan teknik genetik klasik dan molekuler modern. Hasil dari tes ketahanan glukosa oral (OGTT) menunjukkan bahwa tikus yang diberi ekstrak sambiloto mengalami penurunan glukosa darah yang signifikan.

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

Perbedaan penelitian ini dengan sebelumnya adalah ekstrak tanaman yang digunakan menggunakan kombinasi yang berbeda yaitu ekstrak etanol tanaman ciplukan dengan akar alang-alang dan daun sambiloto yang dikombinasikan kembali secara oral dan topikal. Hewan uji yang digunakan serta pemberian induksi menggunakan CFA merupakan perbedaan dari penelitian sebelumnya.