

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sebagai negara tropis dengan biodiversitas yang melimpah, Indonesia memiliki sekitar 30.000 jenis tumbuhan yang tersebar di berbagai wilayah hutannya. Diperkirakan sebanyak 9.600 jenis tumbuhan memiliki khasiat farmakologis dan berpotensi digunakan sebagai obat. Dari jumlah tersebut, sekitar 200 jenis telah dimanfaatkan secara luas sebagai sumber bahan baku utama dalam pengembangan dan produksi obat tradisional (Pramitaningastuti & Anggraeny, 2017). Salah satu tanaman obat di Indonesia adalah tumbuhan kakao (*Theobroma Cacao*).

Sebagai salah satu komoditas unggulan sektor perkebunan, kakao (*Theobroma cacao* L.) memiliki peranan penting dalam mendukung pertumbuhan ekonomi nasional. Indonesia termasuk dalam kelompok negara penghasil kakao terbesar di dunia dan menyumbang sekitar 20% dari kebutuhan kakao global bersama negara-negara Asia lainnya, seperti Malaysia dan Filipina. Data tahun 2010 menunjukkan bahwa Indonesia menempati posisi kedua sebagai produsen kakao dunia dengan total produksi sebesar 844.630 ton, sementara posisi pertama ditempati oleh Pantai Gading dengan produksi sekitar 1,34 juta ton. Tingginya produksi kakao tersebut juga tercermin pada aktivitas ekspornya, yang pada tahun 2009 mencapai 535.240 ton dengan nilai ekspor sebesar Rp1.413.535.000 (Yusnaweti, 2017).

Dengan begitu, buah kakao yang diproduksi di Indonesia tentunya cukup melimpah. sampai saat ini yang umum diambil dari buah kakao adalah bijinya. Biji kakao merupakan produk olahan dengan nama yang sangat terkenal yaitu cokelat (Farhanandi & Indah, 2022). Produk cokelat yang mengandung lebih dari 70% kakao (*Theobroma cacao* L.) menunjukkan berbagai manfaat kesehatan, terutama dalam meningkatkan sistem imun tubuh. Efek positif ini terutama disebabkan oleh kandungan polifenol dalam biji kakao yang berperan sebagai antioksidan. Secara nutrisi, biji kakao mengandung berbagai komponen bioaktif seperti lemak, karbohidrat, protein, senyawa antioksidan, zat penyegar, dan mineral usus (Rachmawati et al., 2023). Polifenol (khususnya flavonoid) dan metilxantin dalam kakao tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan tetapi juga menunjukkan efek antiinflamasi serta potensi terapeutik untuk mengatasi obesitas, diabetes, dan penyakit radang usus (Rachmawati et al., 2023).

Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan lokal tubuh yang muncul sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan. Kerusakan ini dapat dipicu oleh berbagai faktor, seperti cedera fisik, paparan bahan kimia berbahaya, atau infeksi mikroorganisme. Fungsi utama inflamasi adalah untuk menetralkan, membatasi penyebaran, atau mengisolasi agen penyebab kerusakan maupun jaringan yang telah terpengaruh. Proses ini ditandai dengan beberapa gejala, antara lain pembengkakan (edema), kemerahan pada area yang terkena, sensasi panas, rasa nyeri, serta penurunan fungsi jaringan (Ramadhani & Sumiwi, 2016).

Penanganan inflamasi melibatkan dua aspek utama, yaitu mengurangi rasa nyeri yang umum terjadi sebagai gejala dan mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut. Secara medis, terapi inflamasi dapat menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) atau obat golongan steroid, yang keduanya efektif menekan reaksi peradangan. Namun, penggunaan jangka panjang kedua jenis obat ini berisiko menimbulkan efek samping. OAINS berpotensi menyebabkan gangguan saluran cerna (misalnya tukak lambung), gangguan ginjal, serta risiko komplikasi pada ibu hamil. Sementara itu, steroid dapat menekan sistem imun, meningkatkan risiko osteoporosis, menyebabkan wajah membulat (*moon face*), dan memicu tekanan darah tinggi (hipertensi) (Prasetya, 2024). Berdasarkan kondisi tersebut, berbagai penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan agen antiinflamasi yang berasal dari sumber alami, khususnya tumbuhan. Beragam bagian tanaman dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat, seperti buah, daun, kulit batang, rimpang, biji, dan bunga. Eksplorasi tumbuhan yang memiliki aktivitas antiinflamasi penting dilakukan sebagai upaya memperoleh alternatif terapi yang lebih aman dengan risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan pengobatan konvensional (Hidayati et al., 2022).

Pada penelitian (Wardana et al., 2024) menunjukkan bahwa kakao merupakan sumber flavonoid yang melimpah. Flavonoid yang terkandung dalam biji kakao memiliki berbagai aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, hipokolesterolemik, dan vasodilator, sehingga berpotensi dimanfaatkan dalam pengembangan terapi berbasis bahan alam. Flavanol

kakao yang luar biasa sebagai antioksidan, serta memodulasi jalur pensinyalan yang terlibat dalam proses seluler, seperti peradangan, metabolisme, dan proliferasi penelitian menunjukkan bahwa kakao dan flavanol turunan kakao dapat secara efektif memodifikasi proses inflamasi.

Pada penelitian sebelumnya yang berjudul “efektivitas ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao* L.) terhadap luka penjabutan gigi sel makrofag” menyatakan bahwa waktu paling efektif pada penyembuhan luka pencabutan gigi yaitu pada hari ketiga melalui penurunan jumlah sel makrofag yang dapat mengganggu proses inflamasi baik dalam hal inisiasi pemeliharaan maupun resolusi peradangan (Kurniawati et al., 2020). Berdasarkan penelitian (Medellada & Palacio, 2022) ekstrak etanol kulit luar buah kakao terbukti memiliki kemampuan menghambat inflamasi, dengan efektivitas yang meningkat sejalan dengan peningkatan dosis. Potensi antiinflamasi ini diduga disebabkan oleh kandungan senyawa bioaktif dalam eksokarp kakao, khususnya flavonoid, tanin, dan steroid, yang diketahui memiliki aktivitas dalam menekan respons peradangan.

Berdasarkan hal tersebut dengan melihat banyaknya tanaman kakao yang di jual sehingga dapat di manfaatkan sebagai bahan makanan namun setelah di teliti lebih dalam ternyata juga di manfaatkan sebagai bahan obat, maka peneliti ingin melakukan penelitian terhadap biji kakao dengan melihat senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya serta melihat efektifitas antiinflamasi dari ekstrak biji kakao yang akan di uji pada hewan coba mencit (*Mus musculus*).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Apa saja senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao* L.)
2. Bagaimana efektivitas antiinflamasi ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao* L.) pada edema kaki mencit (*Mus musculus*)

C. Tujuan Penelitian:

1. Untuk mengetahui apa saja senyawa metaboli sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao* L.)
2. Untuk mengetahui efektivitas antiinflamasi ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao* L.) pada edema kaki mencit (*Mus musculus*)

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini memberikan pengetahuan ilmiah tentang aktivitas antiinflamasi biji kakao (*Theobroma cacao* L.) dan menjadi literatur farmasi terkait pemanfaatan tanaman lokal Indonesia. Hasilnya dapat menjadi landasan penelitian farmakologi lanjutan yang terkait dengan tanaman ini.

2. Manfaat Praktis

Memberikan alternatif sumber obat antiinflamasi herbal yang lebih aman dibandingkan obat sintetik (OAINS & steroid) yang berisiko efek

samping dan memberikan informasi kepada masyarakat tentang pemanfaatan biji kakao sebagai obat tradisional serta menjadi referensi penelitian selanjutnya.

3. Manfaat Kebijakan

Memberikan dasar ilmiah bagi pemerintah dalam mendukung pengembangan fitofarmaka berbasis tanaman lokal dan mendorong kebijakan pemanfaatan hasil perkebunan kakao secara lebih luas, tidak hanya untuk industri pangan tetapi juga industri farmasi.

E. Ruang Lingkup dan Batasan Penelitian

1. Ruang Lingkup

- a. Penelitian menggunakan biji kakao matang yang telah dikeringkan dan diekstraksi dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%.
- b. Uji kandungan senyawa metabolit sekunder melalui skrining fitokimia.
- c. Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan (*Mus musculus*) dengan bobot 20-30 gram dengan umur 2-3 bulan.
- d. Uji efektivitas antiinflamasi biji kakao menggunakan desain eksperimental murni yang terdiri dari kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan dengan berbagai dosis ekstrak biji kakao.
- e. Penentuan dosis yang paling efektif sebagai antiinflamasi dari ekstrak biji kakao.

2. Batasan Penelitian

- a. Bagian tanaman yang digunakan hanya biji kakao, tidak mencakup daun, akar, atau bagian lainnya.
- b. Uji antiinflamasi dilakukan menggunakan model peradangan akut berupa edema kaki mencit yang diinduksi oleh karagenan sehingga belum mewakili kondisi inflamasi kronik atau inflamasi sistemik.
- c. Dosis yang digunakan bersifat eksploratif dan belum mengacu pada studi toksisitas sebelumnya.
- d. Efektivitas antiinflamasi hanya dinilai berdasarkan penurunan volume edema sebagai indikator fisik, tanpa pemeriksaan histologis atau pengukuran kadar biomarker inflamasi.
- e. Observasi efek antiinflamasi dibatasi pada fase inflamasi akut, yaitu hingga beberapa jam pasca-induksi, sehingga belum menggambarkan efek jangka panjang dari ekstrak.
- f. Penelitian ini merupakan studi awal pada hewan laboratorium dan belum mencakup uji klinis pada manusia, sehingga hasilnya belum dapat diterapkan langsung sebagai terapi klinis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1 Tanaman Kakao (*Theobroma cacao* L.)

a. Morfologi tanaman kakao

Kakao (*Theobroma cacao* L.) adalah tanaman perkebunan yang termasuk dalam famili *Sterculiaceae*. Tanaman ini berasal dari Amerika Selatan dan kini banyak dibudidayakan di berbagai wilayah tropis. Bijinya merupakan bahan dasar pembuatan produk olahan terkenal, yaitu cokelat. Selain itu, biji kakao juga diolah menjadi bubuk kakao, yang menjadi bahan baku utama berbagai makanan (Farhanandi & Indah, 2022). Secara morfologi, tanaman kakao dicirikan oleh sistem perakaran tunggang yang berkembang dengan baik. Daunnya berbentuk elips memanjang dengan bagian ujung yang meruncing. Bunga muncul pada area bekas ketiak daun dan memiliki warna yang bervariasi sesuai dengan jenis atau kultivar tanaman. Ketika matang, buah kakao menunjukkan warna kuning atau oranye, sedangkan bijinya berwarna cokelat dan diselimuti oleh pulp berwarna putih yang bertekstur lunak. (Fortunata et al., 2023).

Tanaman kakao (*Theobroma cacao* L.) memiliki akar tunggang yang berkembang cukup dalam, dengan pertumbuhan akar lateral dapat mencapai sekitar 8 m dan akar vertikal hingga 15 m ke dalam tanah. Daunnya berbentuk lonjong memanjang dengan ujung yang meruncing

pada kedua sisinya. Batang kakao tumbuh tegak dan dapat mencapai tinggi antara 1,8 hingga 7 meter. Bunganya muncul pada bekas ketiak daun atau langsung pada batang dan cabang, berwarna putih dengan sedikit nuansa ungu kemerahan serta tidak memiliki aroma yang khas. Buah kakao termasuk tipe buah buni yang memiliki daging buah lunak yang membungkus biji. Warna kulit buah bervariasi, mulai dari merah muda, merah muda kecokelatan, merah tua mengilap, hingga hijau. Sementara itu, biji kakao berwarna coklat dan dikelilingi oleh lapisan daging buah berwarna putih. (Farhanandi & Indah, 2022).



Gambar 2.1 Tanama buah biji kakao (*Theobroma cacao* L.)

Sumber: Jihan Septiani (2025)

b. Klasifikasi Tanaman Kakao (*Theobroma cacao* L.)

Klasifikasi tanaman kakao (*Theobroma cacao* L.) meliputi kerajaan, divisi, kelas, bangsa, suku, marga, dan jenis sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Malvales
Suku	: Sterculiaceae

Marga : *Thebroma*

Jenis : (*Thebroma cacao L*) (Fortunata et al., 2023).

c. Nama Lain

Tumbuhan kakao (*Theobroma cacao L.*) berasal dari daerah tropis dan tumbuh baik di wilayah dengan iklim hangat dan lembap. Kakao memiliki nama *famili Sterculiaceae* yang dikenal dengan nama lokal “pohon kakao” atau “pohon coklat” karena bijinya yang diolah menjadi produk coklat. Tumbuhan ini umumnya ditanama sebagai penahan erosi sekaligus produksi buah (Agus et al., 2014).

d. Kandungan biji kakao

Tumbuhan kakao (*Theobroma cacao L*) dikenal luas sebagai bahan dasar pembuatan cokelat. Namun, ternyata biji kakao juga kaya akan berbagai senyawa fitokimia yang bermanfaat. Analisis fitokimia terhadap ekstrak biji kakao menunjukkan adanya beragam senyawa aktif, termasuk flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, glikosida jantung, terpenoid, antrakuinon, saponin, dan senyawa fenolik. Diantara senyawa-senyawa tersebut, epikatekin sejenis polifenol merupakan yang paling dominan, terutama dalam bentuk monomer dan katekin. Selain itu, biji kakao juga mengandung tokoferol, senyawa yang dikenal memiliki sifat antioksidan kuat (Brahmantio et al., 2025).

Biji kakao mengandung berbagai komponen yang bermanfaat bagi kesehatan, antara lain lemak, protein, karbohidrat, mineral, senyawa antioksidan, serta senyawa yang memberikan efek stimulan bagi tubuh

(Rachmawati et al., 2023). Kandungan polifenol, terutama flavonoid, dan senyawa metilxantin yang terdapat dalam biji kakao diketahui tidak hanya berperan sebagai antioksidan, tetapi juga memiliki aktivitas biologis yang berpotensi membantu mengatasi berbagai kondisi, seperti peradangan, obesitas, diabetes, dan penyakit radang usus (Rachmawati et al., 2023). Flavonoid yang terkandung dalam biji kakao diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi melalui kemampuannya memodulasi metabolisme asam arakidonat dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (Setiani et al., 2020).

Flavonoid menunjukkan efek antiinflamasi dengan menghalangi metabolisme asam arakidonat melalui kedua jalur, yaitu siklooksigenase dan lipoksigenase. Mekanisme ini menyebabkan berkurangnya jumlah neutrofil di daerah yang mengalami peradangan. Selain itu, penghambatan jalur lipoksigenase mengurangi pembentukan leukotrien, yang berperan dalam mengaktifkan agregasi neutrofil dan kemotaksis. Dengan menekan produksi leukotrien, flavonoid dapat mencegah akumulasi neutrofil yang berlebihan, sehingga proses peradangan dapat dikendalikan (Sandhiutami et al., 2023).

Biji kakao memiliki kandungan senyawa aktif yang menunjukkan efek antiinflamasi melalui berbagai mekanisme. Alkaloid dalam kakao bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat pelepasan histamin dari sel mast serta menurunkan produksi interleukin-1 (IL-1) oleh monosit (Luliana et al., 2017). Flavonoid, yang merupakan senyawa antiinflamasi

paling dominan dalam kakao, berperan penting dalam menghambat kerja enzim COX dan LOX, sehingga menekan pembentukan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien yang berpotensi mengurangi pembengkakan (Suleman et al., 2022).

Selain itu, senyawa steroid dalam kakao mampu menghalangi proses oksidasi asam arakidonat, memberikan efek antiinflamasi sekaligus pereda nyeri (Hesturini et al., 2022). Sementara itu, saponin menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan mencegah peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan pembentukan cairan radang (eksudat). Adapun tanin bekerja sebagai antiinflamasi melalui dua cara: pertama dengan menekan produksi sitokin proinflamasi, dan kedua dengan menghambat pembentukan radikal bebas oleh neutrofil, monosit, serta makrofag (Putri et al., 2024).

e. Manfaat Biji Kakao (*Theobroma cacao*)

Biji kakao dalam bentuk coklat memiliki manfaat untuk kesehatan lebih dari 70% yang dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Aktivitas biologis biji kakao tidak terlepas dari keberadaan polifenol yang memiliki sifat antioksidan (Rachmawati et al., 2023). Antioksidan berperan dalam menetralkan radikal bebas sehingga dapat mengurangi kerusakan sel dan jaringan tubuh. Senyawa fenol yang terkandung di dalamnya dilaporkan mampu membantu mengendalikan kadar kolesterol darah, yang pada akhirnya dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit jantung. Selain itu, senyawa tersebut juga dikaitkan dengan pencegahan berbagai penyakit degeneratif, seperti kanker, stroke, dan hipertensi. Di sisi lain, lemak yang

terkandung dalam kakao memiliki mutu yang baik karena bebas kolesterol dan tidak berkontribusi terhadap penyumbatan pembuluh darah (Ramlah, 2016).

Biji kakao mengandung lemak dan protein yang berperan penting dalam memenuhi kebutuhan gizi tubuh. Asam oleat, yang merupakan jenis asam lemak tidak jenuh, merupakan komponen utama lemak dalam kakao. Selain itu, cokelat juga kaya akan polifenol, senyawa antioksidan yang mampu menetralkan radikal bebas penyebab kerusakan sel. Polifenol dalam kakao juga bermanfaat untuk mencegah penyakit jantung, hipertensi, kanker, serta membantu menurunkan risiko berbagai penyakit. Dalam pengolahannya, biji kakao diubah menjadi tiga komponen utama, yaitu cocoa liquor, bubuk kakao, dan lemak kakao, yang kemudian digunakan sebagai bahan dasar pembuatan berbagai produk seperti minuman, cokelat batangan, es krim, dan roti (Inandar, 2023).

2 Inflamasi

a. Definisi inflamasi

Peradangan (inflamasi) merupakan mekanisme alami tubuh untuk melindungi dan mempercepat penyembuhan jaringan yang rusak. Proses ini merupakan respons biologis terhadap infeksi mikroorganisme asing atau cedera. Reaksi inflamasi berperan penting dalam melawan agen perusak (inflammogen) melalui serangkaian mekanisme kompleks. Sel-sel kekebalan seperti makrofag, neutrofil, dan limfosit yang tergolong sel inflamasi berperan aktif dengan melepaskan berbagai mediator kimia.

Zat-zat ini meliputi amina vasoaktif, peptida, eikosanoid, sitokin proinflamasi, dan protein fase akut, yang bersama-sama bekerja untuk membatasi kerusakan jaringan sekaligus memulihkan fungsi jaringan yang terkena (Hidayati et al., 2022).

Peradangan dapat menimbulkan berbagai respon tergantung pada penyebabnya, salah satunya adalah edema. Kondisi ini terjadi akibat peningkatan aliran darah lokal menuju area yang terluka, yang menyebabkan pelepasan lebih banyak zat kimia, termasuk histamin, serta peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler. Dampak dari pembengkakan ini antara lain rasa tidak nyaman, nyeri, dan munculnya ruam pada kulit (Febrianti & Musiam, 2020).

b. Fase inflamasi

Menurut (Amsia, 2020) inflamasi secara umum dibagi menjadi 3 fase:

1) Peradangan parah

Peradangan akut yang berat merupakan mekanisme pertahanan pertama tubuh terhadap cedera atau kerusakan jaringan. Respons ini ditandai dengan pelepasan mediator inflamasi, seperti autakoid, yang diikuti oleh aktivasi sistem imun. Jika proses inflamasi berlangsung secara terus-menerus dan tidak terkendali, dapat terjadi pembentukan fibrosis yang berujung pada kerusakan jaringan maupun organ, sehingga menurunkan fungsi fisiologis organ tersebut.

2) Reaksi kekebalan tubuh

Aktivasi sistem imun terjadi sebagai respons terhadap keberadaan antigen atau komponen asing yang muncul selama terjadinya inflamasi berat. Berbagai sel dan jaringan imun berperan dalam mengenali serta menghilangkan substansi tersebut melalui mekanisme pertahanan tubuh, seperti netralisasi dan fagositosis. Respons imun ini dapat memberikan efek protektif bagi hospes apabila berhasil mengendalikan faktor penyebab peradangan. Sebaliknya, jika respons imun berlangsung secara berlebihan atau tidak terkontrol, kondisi tersebut dapat memperburuk proses inflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas.

3) Peradangan berkepanjangan

Peradangan kronis ditandai oleh produksi sejumlah mediator inflamasi, termasuk interferon, *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan berbagai sitokin seperti interleukin-1, interleukin-2, serta interleukin-3, yang perannya tidak begitu menonjol pada inflamasi akut. Keberlanjutan proses inflamasi ini dapat menyebabkan degenerasi jaringan dan pembentukan fibrosis, yang pada akhirnya menimbulkan nyeri serta mengganggu fungsi normal jaringan atau organ yang mengalami kerusakan.

c. Tanda-tanda inflamasi

Menurut (Wardani, 2024) proses inflamasi umumnya ditandai oleh lima gejala utama, yaitu rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan),

kalor (peningkatan suhu pada area yang mengalami peradangan), dolor (nyeri), dan functio laesa (penurunan atau hilangnya fungsi jaringan yang terkena). Masing-masing tanda tersebut muncul sebagai respons tubuh terhadap kerusakan jaringan dan proses pertahanan terhadap agen penyebab inflamasi. Penjelasan mengenai setiap tanda inflamasi tersebut adalah sebagai berikut:

1) Kemerahan (rubor)

Rubor merupakan salah satu tanda awal peradangan yang muncul akibat terkumpulnya darah di area jaringan yang rusak. Hal ini dipicu oleh pelepasan mediator kimia tubuh seperti kinin, prostaglandin, dan histamin. Saat reaksi peradangan terjadi, pembuluh darah akan melebar (vasodilatasi), menyebabkan peningkatan aliran darah menuju jaringan yang terluka.

2) Panas (kalor)

Kemerahan dan sensasi panas muncul bersamaan saat terjadi peradangan. Peningkatan suhu lokal ini disebabkan oleh aliran darah yang lebih banyak ke area yang meradang dibandingkan jaringan di sekitarnya. Fenomena panas ini dapat terasa jelas jika peradangan terjadi di permukaan kulit. Namun, bila terjadi di jaringan dalam, perubahan suhu maupun kemerahan tidak dapat terdeteksi secara langsung.

3) Pembengkakan (tumor)

Tumor merupakan respons peradangan tahap kedua yang terjadi ketika plasma darah berpindah ke jaringan yang mengalami cedera. Pembengkakan yang terlihat jelas pada tahap ini terutama disebabkan oleh tiga faktor utama. Pertama, meningkatnya permeabilitas dinding kapiler darah memungkinkan cairan lebih mudah keluar. Kedua, terjadi peningkatan aliran darah menuju area yang terluka. Ketiga, protein plasma dapat merembes keluar dari pembuluh darah dan masuk ke ruang interstisial di antara jaringan. Mekanisme kompleks inilah yang kemudian memunculkan gejala pembengkakan khas pada proses inflamasi.

4) Rasa sakit (dolor)

Proses inflamasi menimbulkan rasa nyeri melalui beberapa mekanisme yang saling terkait. Perubahan pH lokal dan fluktuasi konsentrasi ion tertentu di jaringan yang meradang dapat secara langsung merangsang ujung-ujung saraf, memicu sensasi nyeri. Selain itu, pembengkakan jaringan (edema) menyebabkan peregangan mekanis pada struktur jaringan sekitarnya, menciptakan tekanan lokal yang turut menimbulkan rasa sakit.

Secara kimiawi, berbagai mediator inflamasi seperti prostaglandin, histamin, dan bradikinin yang dilepaskan selama proses peradangan bekerja dengan cara mengaktifkan saraf-saraf perifer di area yang terkena. Kombinasi antara faktor mekanis dari

pembengkakan dan stimulasi kimiawi oleh mediator inflamasi inilah yang menjelaskan mengapa nyeri merupakan gejala khas yang menyertai proses peradangan.

5) Perubahan fungsi (functio laesa)

Functio laesa mengacu pada penurunan atau hilangnya fungsi jaringan sebagai konsekuensi dari proses inflamasi. Gangguan fungsi ini berkaitan dengan terjadinya edema, nyeri, dan perubahan hemodinamik lokal akibat peningkatan aliran darah serta penumpukan cairan pada daerah yang mengalami peradangan. Kondisi tersebut menciptakan lingkungan jaringan yang tidak normal, sehingga kemampuan jaringan untuk menjalankan fungsi fisiologisnya menjadi terganggu.

d. Mekanisme Inflamasi

Proses inflamasi diawali oleh adanya rangsangan atau cedera yang menyebabkan kerusakan sel. Sebagai respons terhadap kerusakan tersebut, sel akan melepaskan berbagai komponen membran, termasuk fosfolipid yang menjadi sumber pembentukan asam arakidonat. Asam arakidonat yang telah terbebaskan kemudian dimetabolisme melalui aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX). Kedua enzim tersebut mengubah asam arakidonat menjadi senyawa antara yang bersifat tidak stabil, seperti hidroperoksida dan endoperoksida, yang selanjutnya akan diubah menjadi berbagai mediator inflamasi, antara lain leukotrien, prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Di antara mediator tersebut,

prostaglandin dan leukotrien berperan penting dalam menimbulkan berbagai manifestasi peradangan (Nindia et al., 2021).

Proses inflamasi terjadi melalui mekanisme yang kompleks dan melibatkan berbagai respons biologis tubuh. Selama proses tersebut, tubuh akan menghasilkan serta melepaskan sejumlah mediator kimia yang dikenal sebagai sitokin proinflamasi. Sitokin ini berperan dalam memicu berbagai manifestasi inflamasi, seperti edema, pembengkakan, kemerahan, nyeri, dan penurunan fungsi pada jaringan atau organ yang mengalami peradangan (Fratiwi et al., 2022).

e. Macam-Macam Inflamasi

1) Inflamasi akut

Inflamasi akut umumnya merupakan reaksi cepat dan berdurasi pendek yang menjadi ciri khas respons imun bawaan (innate immunity). Proses ini sering kali melibatkan reaksi sistemik, ditandai dengan perubahan mendadak pada kadar protein plasma tertentu. Reaksi ini dapat memicu serangkaian efek kompleks, seperti vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah kecil yang menyebabkan kebocoran cairan dan protein (eksudasi), serta infiltrasi sel-sel inflamasi ke jaringan yang rusak. Selain itu, aktivasi sel mast selama inflamasi akut juga dapat merangsang respons dari eosinofil (Susanti, 2021).

2) Inflamasi kronik

Inflamasi kronik adalah peradangan yang berlangsung dalam waktu lama (beberapa minggu hingga bulan), di mana proses

peradangan, kerusakan jaringan, dan perbaikan terjadi secara bersamaan. Kondisi ini muncul ketika antigen bertahan lama di dalam jaringan. Manifestasinya meliputi kerusakan jaringan yang berat, bahkan hingga menyebabkan disfungsi organ. Awal mula inflamasi kronik dipengaruhi oleh jenis antigen dan lokasi dominan reaksi imun. Berbeda dengan inflamasi akut, inflamasi kronik melibatkan komponen sistem imun adaptif, khususnya reaksi *delayed type hypersensitivity* yang dimediasi oleh limfosit. Dalam proses ini, makrofag berperan penting melalui fagositosis antigen atau sisa-sisa seluler, seperti neutrofil yang mengalami degenerasi setelah inflamasi mulai terkontrol dan Aktivasi limfosit T melalui presentasi antigen dan pelepasan sitokin (Susanti, 2021).

f. Golongan Obat Antiinflamasi

Terapi antiinflamasi memiliki dua tujuan utama, yaitu mengurangi nyeri yang umumnya menjadi gejala awal sekaligus keluhan yang paling sering dirasakan oleh pasien, serta mencegah atau memperlambat terjadinya kerusakan jaringan akibat proses peradangan. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat antiinflamasi dapat dikelompokkan menjadi dua kategori, yaitu antiinflamasi steroid dan antiinflamasi nonsteroid (Wardani, 2024).

1) Golongan NSAID (Non-Steroid Anti Inflammation Drugs)

a) Definisi

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS/NSAIDs) merupakan kelompok obat yang banyak digunakan dalam penanganan nyeri

muskuloskeletal. Meskipun efektif, penggunaan obat ini dapat menimbulkan beberapa efek samping, seperti gangguan pada saluran pencernaan, termasuk ulkus peptikum, risiko perdarahan, serta peningkatan tekanan darah. Selain berfungsi sebagai antiinflamasi, NSAIDs juga memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan enzim siklooksigenase (COX) pada jalur metabolisme asam arakidonat, sehingga produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin dapat ditekan (Imananta & Sulistiyaningsih, 2018).

b) Mekanisme kerja

Obat Antiinflamasi Nonsteroid (AINS) bekerja sebagai antiinflamasi dan analgesik terutama dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), sehingga menghalangi pembentukan prostaglandin dan mediator proinflamasi lainnya. Prostaglandin sendiri berperan penting dalam memicu respons inflamasi dan merangsang nosiseptor untuk menimbulkan sensasi nyeri. Selain itu, beberapa jenis AINS memiliki mekanisme kerja tambahan, seperti menghambat kemotaksis leukosit, menurunkan produksi interleukin-1 (IL-1), mengurangi pembentukan radikal bebas dan superoksida, serta memodulasi proses intraseluler yang melibatkan ion kalsium (Awaliyah, 2019).

Obat AINS nonselektif menunjukkan variasi dalam afinitas penghambatan terhadap enzim COX-1 dan COX-2. Sebagai contoh,

ibuprofen, indometasin, dan piroksikam cenderung lebih kuat menghambat COX-1 dibandingkan COX-2. Sebaliknya, meloksikam menunjukkan selektivitas yang lebih besar terhadap COX-2 daripada COX-1. Perbedaan profil inhibisi ini menyebabkan variasi efek terapeutik dan efek samping antar jenis AINS (Awaliyah, 2019).

c) Klasifikasi Obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAIDs)

OAINS diklasifikasikan berdasarkan tingkat selektivitasnya terhadap enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam proses inflamasi (Awaliyah, 2019), Klasifikasi tersebut meliputi:

- (1) OAINS COX-non selektif, yaitu obat yang menghambat enzim COX-1 dan COX-2 secara bersamaan, seperti aspirin, indometasin, piroksikam, ibuprofen, naproksen, dan asam mefenamat.
- (2) OAINS COX-2-preferential, yaitu obat yang menunjukkan kecenderungan lebih kuat dalam menghambat COX-2 dibandingkan COX-1. Golongan ini mencakup nimesulid, meloksikam, nabumeton, diklofenak, dan etodolak.
- (3) OAINS COX-2-selektif, yaitu obat yang secara spesifik menargetkan enzim COX-2. Golongan ini terdiri atas generasi pertama yang meliputi selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, dan etorikoksib, serta generasi kedua yang diwakili oleh lumirakoksib.

d) Indikasi

OAINS digunakan untuk mengatasi nyeri sedang-berat, demam, dan peradangan, seperti pada artritis reumatoid, gout, cedera, nyeri pascaoperasi, sakit gigi, dan migrain. Juga dipakai untuk menutup duktus arteriosus persisten pada bayi baru lahir. (Awaliyah, 2019).

e) Efek samping

Mayoritas obat AINS menimbulkan efek samping yang serupa, meliputi:

- (1) Gastrointestinal: Gastritis, nyeri ulu hati, gangguan pencernaan, mual, muntah, hingga tukak lambung (lebih sering terjadi pada AINS non-selektif).
- (2) Kardiovaskular: Peningkatan tekanan darah, edema, dan risiko infark miokard (lebih tinggi pada AINS selektif COX-2 inhibitor).
- (3) Darah: Penurunan trombosit (trombositopenia), neutropenia, atau anemia aplastik.
- (4) Pernapasan: Memicu serangan asma.
- (5) Kulit: Ruam atau gatal-gatal.
- (6) Ginjal: Gangguan fungsi ginjal, gagal ginjal, proteinuria, atau peningkatan kalium darah.
- (7) Saraf Pusat: Sakit kepala, pusing, atau telinga berdenging (tinitus).

2) Golongan SAID (Steroid Anti Inflammation Drugs)

a) Definisi

Kortikosteroid merupakan senyawa turunan hormon steroid yang diproduksi secara alami oleh kelenjar adrenal dan berperan penting dalam mengatur respons peradangan. Kelompok obat ini memiliki cakupan terapi yang sangat luas sehingga sering dijuluki sebagai "obat penyelamat nyawa". Secara farmakologis, kortikosteroid menimbulkan dua jenis efek utama yaitu efek glukokortikoid dan mineralokortikoid. Efek glukokortikoid mencakup aktivitas antiinflamasi, immunosupresif, antialergi, peningkatan proses glukoneogenesis, efek katabolik, serta perubahan distribusi lemak tubuh. Sementara efek mineralokortikoid terutama berupa retensi natrium dan air di tubulus ginjal disertai peningkatan ekskresi kalium (Rahmawati et al., 2023).

Kortikosteroid, yang termasuk dalam golongan obat antiinflamasi steroid (OAS), memiliki mekanisme kerja yang berbeda dibandingkan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Efek antiinflamasi kortikosteroid diperoleh melalui peningkatan produksi lipokortin-1, suatu protein yang mampu menghambat aktivitas enzim fosfolipase A₂. Penghambatan enzim tersebut menyebabkan berkurangnya pembentukan asam arakidonat, yang merupakan prekursor utama berbagai mediator inflamasi. Dengan menurunnya ketersediaan asam arakidonat, sintesis mediator inflamasi yang

berasal dari jalur siklooksigenase maupun lipooksigenase dapat ditekan. Oleh karena itu, kortikosteroid memiliki efek antiinflamasi yang lebih kuat dan cakupan kerja yang lebih luas dibandingkan OAINS yang hanya bekerja pada jalur siklooksigenase (Akhyar, 2022).

b) Mekanisme kerja

Kortikosteroid bekerja menghambat inflamasi dengan cara menekan pelepasan asam arakidonat melalui inhibisi enzim fosfolipase A2. Tanpa asam arakidonat, jalur metabolisme siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX) tidak dapat berlangsung. Enzim COX terdiri dari dua isoform - COX-1 yang bertanggung jawab memproduksi prostaglandin protektif untuk mukosa lambung, tromboksan untuk agregasi platelet, dan menjaga fungsi ginjal; serta COX-2 yang menghasilkan prostaglandin pro-inflamasi. Sementara itu, penghambatan LOX mencegah pembentukan leukotrien yang berperan dalam vasokonstriksi dan bronkokonstriksi. Dengan demikian, kortikosteroid secara efektif mengurangi proses inflamasi, nyeri, dan reaksi alergi melalui mekanisme penghambatan kaskade asam arakidonat ini (Rahmawati et al., 2023).

c) Pengelompokan golongan steroid

Menurut (Rinidar et al., 2020) secara klinis kortikosteroid dibedakan menjadi dua kelompok utama, yaitu glukokortikoid dan

mineralokortikoid. Obat antiinflamasi steroid umumnya berasal dari hormon steroid golongan glukokortikoid yang memiliki aktivitas farmakologis dalam mengatasi peradangan yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti trauma, reaksi alergi, maupun infeksi. Berdasarkan struktur turunannya, kortikosteroid dapat dikelompokkan menjadi deltakortikoid dan fluorkortikoid. Golongan deltakortikoid meliputi prednison, prednisolon, metilprednisolon, budesonid, desonid, dan prednikarbat. Sementara itu, golongan fluorkortikoid terdiri atas betametason, deksametason, dan triamsinolon.

Berdasarkan lama kerjanya obat kortikosteroid dibagi atas: Masa Kerja pendek (short acting) yaitu kortison, hidrokortison, daflazacort. Berdasarkan masa kerja sedang (intermediate acting) yaitu: prednison, prednisolon, metil prednisolon. Berdasarkan masa kerja panjang (Long acting) yaitu: deksametason, betametason. Sediaan anti inflamasi ini tersedia dalam bentuk sistemik antara lain oral, trans rektal, intravena, intramuskular dan dalam bentuk sediaan lokal seperti topikal, intranasal, intraocular, dan intraarticular (Rinidar et al., 2020).

3 Ekstraksi

a. Definisi Ekstraksi

Ekstrak merupakan sediaan farmasi berbentuk kering, kental, atau cair yang dihasilkan melalui proses ekstraksi dengan metode tertentu dan harus dilindungi dari paparan cahaya matahari langsung untuk mencegah

kerusakan senyawa aktif. Proses ekstraksi itu sendiri merupakan teknik pemisahan komponen zat yang larut dari bahan mentah menggunakan pelarut cair tertentu, dimana zat yang larut akan terpisah dari zat yang tidak larut. Dalam bahan alam khususnya simplisia (bagian tanaman yang digunakan sebagai obat), kandungan bahan aktif umumnya dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelas senyawa seperti minyak atsiri, alkaloid, dan flavonoid. Pengetahuan mengenai jenis bahan aktif yang terkandung dalam simplisia menjadi kunci penting dalam menentukan pemilihan pelarut ekstraksi yang paling sesuai (Rahayu, 2024).

Dalam penelitian bahan alam, ekstraksi merupakan metode yang umum digunakan untuk memperoleh senyawa bioaktif dari simplisia. Teknik ini dilakukan dengan memanfaatkan pelarut tertentu guna melarutkan dan memisahkan komponen aktif dari matriks bahan. Dasar dari proses ekstraksi adalah prinsip "like dissolves like", yang menyatakan bahwa senyawa polar akan lebih mudah larut dalam pelarut polar, sedangkan senyawa nonpolar akan larut dalam pelarut nonpolar. Tujuan utama ekstraksi adalah memperoleh senyawa atau kelompok senyawa tertentu yang terdapat dalam bahan alam. Oleh karena itu, pemilihan metode ekstraksi perlu disesuaikan dengan sifat senyawa yang akan diekstraksi, karakteristik pelarut, serta ketersediaan peralatan yang digunakan dalam proses tersebut (Syamsul et al., 2020).

Keberhasilan proses ekstraksi dipengaruhi oleh beberapa faktor penting, antara lain:

- 1) Ukuran bahan, pengecilan ukuran simplisia bertujuan untuk meningkatkan luas permukaan kontak antara bahan dan pelarut. Dengan semakin luasnya permukaan bahan, pelarut akan lebih mudah dan cepat menembus jaringan simplisia sehingga proses penarikan senyawa aktif menjadi lebih efektif.
- 2) Suhu ekstraksi, temperatur yang digunakan selama ekstraksi berpengaruh terhadap laju perpindahan senyawa dari bahan ke dalam pelarut. Penggunaan suhu yang lebih tinggi umumnya dapat mempercepat proses ekstraksi dan meningkatkan jumlah senyawa yang terekstraksi.
- 3) Pelarut, pemilihan pelarut merupakan faktor penting dalam proses ekstraksi. Pelarut yang digunakan sebaiknya memiliki kemampuan melarutkan senyawa target secara optimal sehingga senyawa aktif dapat diekstraksi dengan hasil yang lebih baik (Rahayu, 2024).

b. Prinsip Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu metode pemisahan zat yang didasarkan pada perbedaan koefisien kelarutan komponen dalam dua fase cair yang bersifat immiscible (tidak saling bercampur), sehingga senyawa target dapat dipisahkan dari campurannya. Prinsip dasar ekstraksi mengacu pada kesesuaian sifat kepolaran, yaitu senyawa polar akan lebih mudah larut dalam pelarut polar, sedangkan senyawa nonpolar cenderung larut dalam pelarut nonpolar. Proses ekstraksi umumnya dilakukan melalui perendaman bahan menggunakan pelarut organik pada kondisi suhu

tertentu untuk memperoleh senyawa yang diinginkan. Selama tahap perendaman, perbedaan tekanan antara interior dan eksterior sel dapat menyebabkan terganggunya integritas dinding serta membran sel. Hal ini mengakibatkan metabolit sekunder yang berada dalam sitoplasma keluar dan terdistribusi ke dalam pelarut, sehingga proses isolasi senyawa bioaktif dapat berlangsung dengan lebih optimal (Fakhruzy et al., 2020).

Proses maserasi sangat dipengaruhi oleh tiga faktor utama: suhu, waktu, dan jenis pelarut yang digunakan. Pemilihan suhu yang optimal berperan penting dalam menentukan rendemen ekstrak, di mana suhu yang tepat dapat meningkatkan hasil ekstraksi, sedangkan suhu yang terlalu tinggi atau waktu maserasi yang terlalu lama justru dapat menurunkan rendemen karena degradasi senyawa aktif. Selain itu, pemilihan pelarut yang sesuai juga sangat krusial karena berpengaruh langsung terhadap kadar senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan. Pelarut dengan polaritas yang sesuai dengan senyawa target akan meningkatkan efisiensi ekstraksi, sehingga menghasilkan rendemen dan kualitas ekstrak yang lebih baik. Oleh karena itu, optimasi ketiga faktor ini diperlukan untuk memperoleh hasil maserasi yang maksimal (Fakhruzy et al., 2020).

c. Jenis-Jenis Ekstraksi

Menurut (Nurani et al., 2024) proses ekstraksi dapat dilakukan melalui dua pendekatan utama, yaitu ekstraksi dingin dan ekstraksi panas

1) Metode ekstraksi dingin digunakan untuk memperoleh senyawa aktif yang rentan mengalami kerusakan atau degradasi akibat paparan suhu tinggi. Oleh karena itu, teknik ini sangat sesuai untuk mengekstraksi senyawa yang bersifat termolabil. Pelaksanaan ekstraksi dingin dapat dilakukan melalui beberapa metode yang berbeda, antara lain sebagai berikut

a) Maserasi

Maserasi merupakan teknik tradisional untuk mengisolasi metabolit sekunder dari tumbuhan dengan menggunakan pelarut. Dalam proses ini, bahan tanaman direndam dalam pelarut organik seperti etanol atau metanol untuk waktu yang cukup lama, mulai dari beberapa hari hingga minggu. Selama perendaman, pelarut akan menarik senyawa aktif seperti pigmen, zat penyedap, atau senyawa aromatik dari bahan tanaman. Hasil ekstraksi kemudian disaring dan dipekatkan untuk mendapatkan senyawa murni atau ekstrak yang kental. Teknik ini banyak diaplikasikan dalam industri makanan, kosmetik, dan farmasi untuk menghasilkan berbagai produk berbahan alami.

Maserasi adalah proses ekstraksi di mana bahan padat (*maserand*) direndam dalam pelarut seperti alkohol, air, atau minyak selama periode tertentu, mulai dari beberapa jam hingga beberapa hari, untuk melarutkan senyawa target. Setelah perendaman, pelarut yang mengandung senyawa aktif dipisahkan

dari ampas padat melalui penyaringan atau sentrifugasi. Teknik ini banyak dimanfaatkan dalam pembuatan ekstrak untuk industri pangan, minuman, dan obat-obatan.

Keuntungan ekstraksi metode maserasi antara lain: efisiensi ekstraksi yang lebih baik, pengawetan senyawa peka panas, mengurangi dampak lingkungan, peningkatan rasa dan aroma, mengurangi risiko kontaminasi

b) Maserasi bertingkat

Prinsip maserasi bertingkat adalah metode ekstraksi menggunakan pelarut dengan tingkat polaritas yang berbeda secara bertahap. Teknik ini dapat dikombinasikan dengan *bioassay guided extraction* untuk memandu proses isolasi senyawa aktif. Metode ini didasarkan pada perbedaan kelarutan senyawa aktif dalam pelarut dengan tingkat kepolaran yang beragam.

d) Perkolasi

Perkolasi adalah metode ekstraksi dengan mengalirkan pelarut melalui serbuk bahan tanaman dalam wadah khusus. Pelarut yang meresap akan melarutkan senyawa aktif seperti zat warna, aroma, dan komponen bioaktif. Ekstrak yang dihasilkan kemudian dipekatkan untuk mendapatkan produk murni. Teknik ini banyak digunakan di industri makanan, farmasi, dan kosmetik karena lebih efisien daripada maserasi, memberikan rendemen lebih tinggi

dengan penggunaan pelarut yang lebih hemat. Prosesnya yang kontinu membuat ekstraksi berlangsung lebih cepat dan efektif.

Keuntungan ekstraksi metode perkolasi antara lain: efisiensi ekstraksi yang tinggi, kondisi ekstraksi yang dapat disesuaikan, dampak lingkungan yang rendah, keserbagunaan.

- 2) Ekstraksi panas, metode ekstraksi panas diterapkan untuk memperoleh senyawa aktif yang memiliki kestabilan terhadap suhu tinggi. Teknik ini memanfaatkan pemanasan selama proses penyarian guna meningkatkan efisiensi ekstraksi dan mempercepat perpindahan senyawa dari bahan ke dalam pelarut. Beberapa metode ekstraksi yang menggunakan bantuan panas antara lain sebagai berikut.

- a) Infundasi

Infundasi adalah teknik ekstraksi yang dilakukan dengan merebus simplisia dalam air menggunakan panci infus pada suhu 90°C selama 15 menit. Metode ini khusus digunakan untuk mengekstrak senyawa polar yang stabil terhadap panas dan larut dalam air. Namun, hasil infundasi memiliki keterbatasan dalam penyimpanan karena sari yang dihasilkan mudah terkontaminasi kapang/jamur. Oleh sebab itu, infusa hanya dapat digunakan maksimal dalam waktu 24 jam setelah proses penyarian selesai dilakukan.

b) Soxhletasi

Ekstraksi menggunakan alat Soxhlet termasuk dalam metode ekstraksi termal karena melibatkan proses pemanasan pada labu alas bulat. Oleh karena itu, teknik ini hanya cocok untuk bahan-bahan yang memiliki stabilitas terhadap suhu tinggi. Prinsip kerjanya memanfaatkan siklus pelarut yang terus-menerus untuk mengekstrak senyawa dari sampel secara efisien, namun dengan syarat bahwa senyawa target tidak terdegradasi oleh panas yang diberikan selama proses berlangsung.

Metode ekstraksi Soxhlet memiliki beberapa keunggulan dalam proses penyarian. Salah satunya adalah penggunaan pelarut yang relatif lebih efisien karena pelarut yang menguap akan mengalami kondensasi dan kembali menetes ke simplisia dalam keadaan segar. Selain itu, metode ini memungkinkan terjadinya proses ekstraksi secara berulang sehingga jumlah senyawa yang tersari dapat meningkat. Proses penyarian juga dapat diperpanjang dengan mudah hanya dengan menambah durasi ekstraksi, sehingga efisiensinya lebih tinggi.

Di sisi lain, metode Soxhlet juga memiliki beberapa keterbatasan. Teknik ini kurang sesuai untuk mengekstraksi senyawa aktif yang mudah rusak atau terdegradasi oleh panas karena prosesnya melibatkan pemanasan secara terus-menerus. Selain itu, pelarut yang digunakan harus memiliki tingkat kemurnian yang tinggi atau

membentuk campuran azeotrop, mengingat pelarut akan mengalami proses pendidihan berulang selama ekstraksi berlangsung.

c) Destilasi

Destilasi merupakan teknik ekstraksi minyak atsiri dari bahan tumbuhan melalui proses penguapan menggunakan air atau uap. Cara kerjanya dengan memanaskan bahan tanaman hingga minyak atsiri menguap, kemudian uap tersebut didinginkan kembali menjadi cairan yang terkumpul sebagai produk akhir.

Keunggulan metode ini terletak pada sifatnya yang relatif aman dan alami, karena tidak melibatkan bahan kimia atau pelarut keras sehingga mampu mempertahankan komponen aromatik yang sensitif. Namun, proses destilasi membutuhkan waktu yang cukup lama, terutama untuk mengekstraksi minyak dalam skala besar dari bahan tanaman. Meski demikian, teknik ini tetap menjadi pilihan utama karena efisiensi dan kualitas minyak atsiri yang dihasilkan.

d) Digestasi

Digestasi merupakan metode ekstraksi yang prinsip kerjanya serupa dengan maserasi, tetapi prosesnya dilakukan dengan bantuan pemanasan ringan pada kisaran suhu 30–40°C. Teknik ini umumnya diterapkan untuk mengekstraksi senyawa dari simplisia yang dapat terlarut secara lebih efektif pada suhu rendah hingga sedang (Tafonao, 2019).

e) Refluks

Refluks merupakan teknik ekstraksi yang dilakukan dengan memanaskan pelarut hingga mencapai titik didihnya dalam waktu tertentu, menggunakan volume pelarut yang telah ditetapkan, serta dilengkapi dengan kondensor untuk mengembalikan uap pelarut menjadi cairan. Proses ekstraksi ini umumnya dilakukan berulang kali, sekitar 3–5 siklus pada residu yang sama, sehingga mampu meningkatkan efektivitas penyarian senyawa aktif (Tafonao, 2019).

4. Karagenan

Karagenan merupakan polisakarida alami yang diperoleh dari ekstraksi dinding sel rumput laut merah (*Rhodophyta*). Senyawa ini diekstraksi menggunakan larutan alkali, seperti KOH atau NaOH, yang berfungsi untuk mengoptimalkan pemisahan polisakarida sekaligus memfasilitasi pembentukan ikatan 3,6-anhidro-galaktosa—struktur kunci yang meningkatkan stabilitas dan kekuatan gel karagenan (Andriyono et al., 2022). Selain aplikasinya dalam industri pangan sebagai pengental dan pembentuk gel, karagenan juga digunakan dalam penelitian biomedis untuk menginduksi edema dan inflamasi akut pada model hewan uji. Ketika disuntikkan ke jaringan, karagenan bertindak sebagai antigen asing yang memicu respons imun dengan melepaskan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, dan sitokin. Reaksi ini menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan akumulasi cairan (edema) sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh (Sholihah, 2022). Dengan

demikian, karagenan menjadi alat penting dalam studi antiinflamasi untuk mengevaluasi efektivitas obat-obatan baru.

Uji aktivitas antiinflamasi dengan Metode induksi karagenan merupakan salah satu teknik yang paling banyak digunakan dalam pengujian aktivitas antiinflamasi karena prosedurnya relatif sederhana, mudah diterapkan, dan memberikan hasil yang konsisten. Peradangan yang dihasilkan melalui induksi karagenan umumnya tidak menimbulkan kerusakan jaringan permanen. Selain itu, penggunaan λ -karagenan memiliki sensitivitas yang baik terhadap agen antiinflamasi sehingga sering dipilih sebagai model inflamasi dalam penelitian, serta tidak meninggalkan perubahan atau bekas pada jaringan setelah pengujian (Sholihah, 2022).

Inflamasi yang diinduksi oleh karagenan berlangsung melalui tiga fase utama. Fase pertama terjadi dalam waktu sekitar satu jam setelah induksi dan ditandai oleh degranulasi sel mast yang memicu pelepasan histamin serta serotonin. Fase kedua berlangsung pada rentang 60–150 menit, yang ditandai dengan pelepasan bradikinin dan munculnya sensasi nyeri. Selanjutnya, fase ketiga terjadi sekitar 3–4 jam setelah induksi, yang ditandai oleh peningkatan produksi eikosanoid sebagai mediator inflamasi. Karagenan banyak digunakan sebagai agen penginduksi edema karena mampu memicu respons peradangan yang berlangsung secara bertahap melalui ketiga fase tersebut. Inflamasi yang diinduksi oleh karagenan berkembang secara bertahap melalui beberapa mediator. Tahap awal melibatkan pelepasan histamin dan serotonin dalam 90 menit pertama, diikuti oleh peran bradikinin pada periode

1,5–2,5 jam setelah induksi. Pada sekitar jam ketiga, prostaglandin mulai mendominasi respons inflamasi sehingga edema mencapai kondisi maksimal dan tetap berlangsung hingga sekitar 5 jam. Karena pola respons tersebut, karagenan banyak dimanfaatkan sebagai model inflamasi akut untuk menguji potensi obat antiinflamasi yang menargetkan jalur prostaglandin (Busyairi et al., 2024).

5. Jangka Sorong

Jangka sorong merupakan instrumen ukur multifungsi yang digunakan untuk menentukan dimensi panjang, diameter luar, diameter dalam, serta kedalaman suatu objek. Alat ini memiliki tingkat ketelitian hingga 0,02 mm atau 0,05 mm, bergantung pada jenis dan spesifikasinya. Konstruksinya terdiri dari sepasang rahang, yakni rahang tetap dan rahang geser, yang dilengkapi dengan sistem skala utama dan skala vernier. Kombinasi ini memungkinkan tingkat akurasi pengukuran yang tinggi dalam berbagai kondisi aplikasi. Kepopulerannya di bidang teknik terutama disebabkan oleh faktor kemudahan operasional dan fleksibilitasnya dalam melakukan beragam jenis pengukuran tanpa memerlukan peralatan tambahan. Secara umum, jangka sorong diklasifikasikan ke dalam dua tipe utama berdasarkan mekanisme pembacaannya, yaitu jangka sorong mekanik (analog) dan jangka sorong digital (Efendi et al., 2025).

Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan menggunakan jangka sorong sebagai alat ukur. Instrumen ini berfungsi untuk mengukur diameter atau dimensi ketebalan pembengkakan (edema) pada kaki tikus. Dalam

pengukuran volume edema menggunakan jangka sorong, parameter yang harus diperhatikan adalah ketebalan kaki pada setiap waktu pengambilan data. Metode pengukuran dengan jangka sorong ini merupakan teknik yang umum digunakan dalam uji antiinflamasi karena kemudahannya, baik dari segi ketersediaan alat, prosedur pelaksanaan, metode pengamatan, hingga proses pengambilan data yang sederhana (Nasution, 2022).

6. Mencit (*Mus musculus*)

a. Klasifikasi mencit putih (*Mus musculus*)

Taksonomi mencit (*Mus musculus*) yaitu:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Class	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> (Khatimah, 2023)



Gambar 2.2 Mencit (*Mus musculus*)

Sumber: Jihan Septiani (2025)

Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan yang termasuk dalam Kingdom Animalia dan sering digunakan sebagai hewan uji dalam berbagai penelitian. Hewan ini memiliki karakteristik berupa sifat yang relatif jinak, sensitif terhadap cahaya, aktif pada malam hari (*nokturnal*), mudah dipelihara, memiliki siklus hidup yang singkat, serta termasuk hewan poliestrus. Dalam penelitian laboratorium, mencit menjadi salah satu model hewan yang paling banyak dimanfaatkan, dengan persentase penggunaan mencapai sekitar 40–80% dari total hewan percobaan. Tingginya penggunaan mencit didukung oleh berbagai keunggulan, seperti masa hidup yang relatif pendek, kemampuan reproduksi yang tinggi dengan jumlah anak yang banyak dalam setiap kelahiran, keragaman karakteristik genetik, serta kemudahan dalam pemeliharaan dan penanganannya (Berliani et al., 2021).

b. Morfologi mencit putih (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) memiliki luas permukaan tubuh sekitar 36 cm² dengan berat badan rata-rata sekitar 20 gram ketika mencapai usia dewasa, yaitu pada umur kurang lebih 70 hari atau sekitar dua bulan. Bobot mencit yang baru lahir umumnya berkisar antara 0,5–1,5 gram dan dapat meningkat hingga mencapai sekitar 40 gram pada kondisi tertentu. Pada fase dewasa, berat badan mencit betina umumnya berada pada kisaran 25–40 gram, sedangkan mencit jantan memiliki berat badan sekitar 20–40 gram (Zikri, 2021).

Secara anatomi, terdapat beberapa perbedaan antara mencit jantan dan betina. Mencit betina memiliki lima pasang kelenjar mammae, yang terdiri atas tiga pasang di daerah toraks ventral dan dua pasang di daerah inguinal. Selain itu, mencit memiliki susunan gigi permanen yang terdiri atas insisivus 1/2, kaninus 0/0, premolar 0/0, dan molar 3/3. Gigi insisivus mencit terus tumbuh sepanjang hidupnya sehingga hewan ini memiliki kebiasaan mengerat kayu atau benda keras lainnya untuk mengendalikan pertumbuhan gigi tersebut. Gigi pada mencit tidak mengalami pergantian setelah dewasa dan berfungsi penting dalam memperoleh serta mengunyah makanan. (Zikri, 2021).

Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan yang memiliki kemampuan adaptasi tinggi sehingga dapat hidup pada berbagai kondisi iklim, baik dingin, sedang, maupun panas. Hewan ini dapat dipelihara di dalam kandang maupun hidup bebas di alam sebagai hewan liar. Mencit liar umumnya lebih menyukai lingkungan dengan suhu yang relatif hangat, namun tetap mampu beradaptasi dengan baik pada kondisi suhu yang lebih rendah (Zikri, 2021).

Dalam penelitian, mencit sering dipilih sebagai hewan percobaan karena memiliki berbagai keunggulan. Hewan ini mempunyai siklus estrus yang teratur, struktur anatomi yang mudah diamati, masa kebuntingan yang relatif singkat, serta kemampuan reproduksi yang tinggi dengan jumlah anak yang banyak dalam setiap kelahiran. Selain itu, mencit memiliki pola pertumbuhan dan respons biologis yang cukup mirip dengan manusia,

sehingga banyak digunakan sebagai model penelitian. Ukuran tubuhnya yang kecil juga membuat pemeliharaannya lebih praktis karena tidak memerlukan ruang yang luas maupun perlakuan khusus yang rumit sebelum digunakan sebagai hewan uji. Di samping itu, proses metabolisme dan pencernaannya berlangsung relatif cepat, sehingga mendukung efisiensi pelaksanaan penelitian (Zikri, 2021).

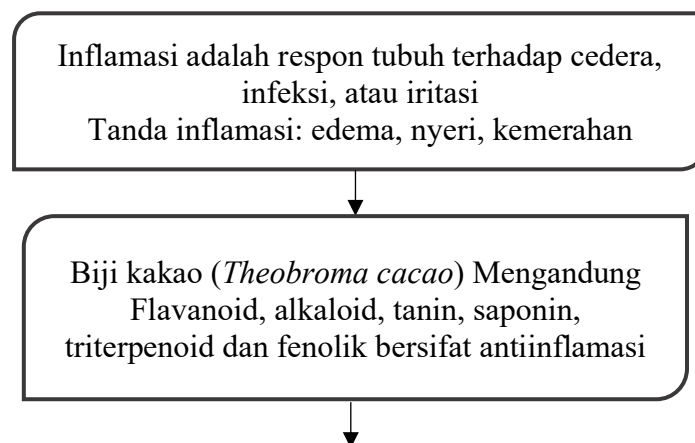
c. Karakteristik

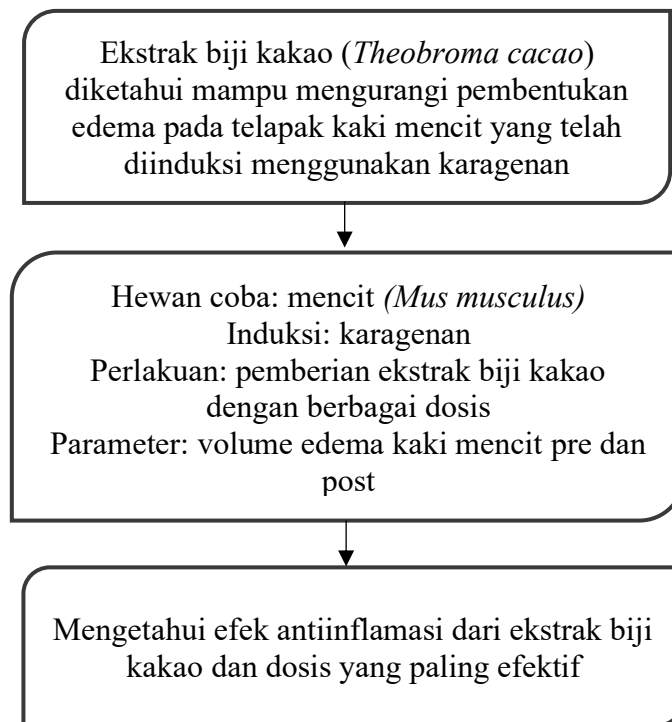
Mencit memiliki harapan hidup rata-rata sekitar 1–2 tahun, meskipun pada kondisi tertentu dapat mencapai usia hingga 3 tahun. Hewan ini umumnya telah mencapai kematangan seksual pada usia sekitar 8 minggu sehingga siap untuk dikawinkan. Proses perkawinan biasanya berlangsung ketika mencit betina berada pada fase estrus. Siklus estrus mencit berlangsung selama 4–5 hari, sedangkan masa kebuntingannya berkisar antara 19–21 hari. Berat badan mencit dewasa bervariasi berdasarkan jenis kelamin, dengan mencit jantan memiliki berat sekitar 20–40 gram dan mencit betina sekitar 25–40 gram. Seperti halnya tikus, mencit memiliki parameter fisiologis normal yang digunakan sebagai acuan dalam penelitian, meskipun beberapa nilainya berbeda dari tikus. Adapun nilai fisiologi normal pada mencit dapat dijelaskan sebagai berikut (Purwo et al., 2018).

Tabel 2.1 karakteristik nilai-nilai fisiologi normal pada mencit (Purwo et al., 2018).

Parameter	Keterangan
Suhu tubuh	95–102,5°F
Denyut jantung	320–840 bpm
Respirasi	84–280
Berat lahir	2–4 gram
Berat dewasa	20–40 gram (jantan) 25–45 gram (betina)
Masa hidup	1–2 tahun
Maturitas seksual	28–49 hari
Target suhu lingkungan	68–79°F (17,78–26,11°C)
Target kelembapan lingkungan	30–70%
Gestasi	19–21 hari
Minum	6–7 ml/hari

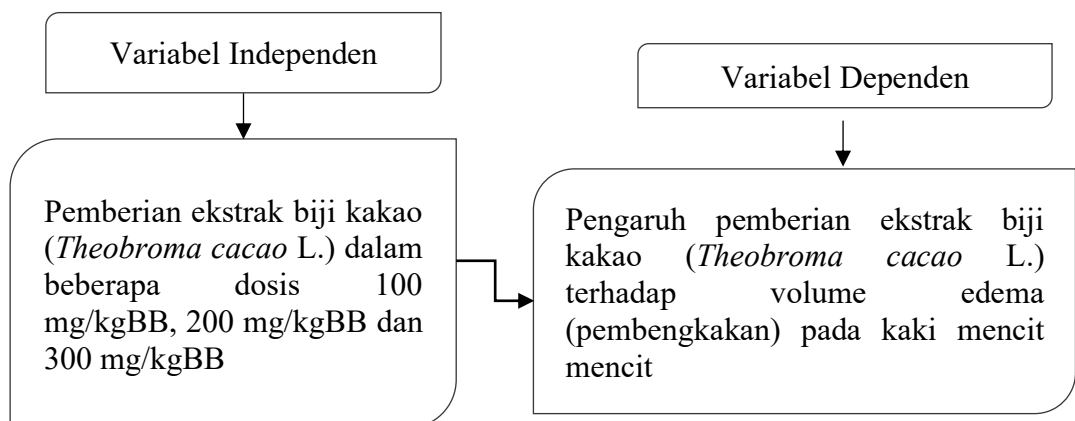
B. Kerangka Teori





Gambar 2.3 kerangka teori

C. Kerangka Konseptual



Gambar 2.4 kerangka konseptual

D. Definisi Oprasional dan Kriteria Objektif

Tabel 2.2 definisi oprasiona dan kriteria objektif

NO	Variabel	Definisi Operasional	Cara dan Alat Ukur	Kriteria Objektif	Skala
1.	Efektivitas Antiinflamasi ekstrak biji kakao (<i>Theobroma cacao</i> L)	Kemampuan ekstrak dalam menurunkan volume edema pada mencit dibandingkan kelompok kontrol positif dan negatif	Perhitungan manual dengan Menghitung % penurunan edema: $((V_0 - V_t) / V_0) \times 100$	-Signifikan jika $p < 0,05$ -Tidak signifikan jika $p \geq 0,05$	Rasio
2.	Dosis Ekstrak	Jumlah konsentrasi ekstrak yang diberikan per berat badan mencit dalam mg/kgBB	Menghitung dosis berdasarkan berat badan mencit dengan Timbangan digital	- Rendah: 100mg/kgBB - Sedang: 200mg/kgBB - Tinggi: 300mg/kgBB	Numerik
3.	Volume Edema	Volume pembengkakan kaki mencit yang diukur menggunakan Jangka sorong, sebelum dan	Mengukur perubahan volume dari waktu ke waktu dengan menggunakan jangka sorong	- Efektif: penurunan $\geq 50\%$ - Kurang Efektif atau tidak efektif: $< 50\%$	Rasio

sesudah perlakuan	penurunan volume
----------------------	---------------------

E. Hipotesis

1. Hipotesis (H_1)

Pemberian ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao* L) memiliki efek antiinflamasi yang berbeda secara signifikan dalam menurunkan volume edema kaki mencit (*Mus musculus*). Hipotesis diterima apabila penurunan antiinflamasi $\geq 50\%$.

2. Hipotesis (H_0)

Pemberian ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao* L.) tidak memiliki efek antiinflamasi atau tidak berbeda secara signifikan dalam menurunkan volume edema kaki mencit (*Mus musculus*). Hipotesis ditolak apabila penurunan antiinflamasi $< 50\%$.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk mengetahui senyawa yang terkandung didalam ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao* L.) dan efektivitas ekstrak biji kakao sebagai antiinflamasi pada hewan coba mencit (*Mus musculus*).

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada Bulan Maret-April 2026 di Laboratorium Farmakologi Farmasi, Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Palopo.

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi pada penelitian ini digunakan tanaman biji kakao (*Theobroma cacao* L.) yang matang, diperoleh di Desa Lera, Kecamatan Wotu, Kabupaten Luwu Timur.

2. Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel ekstrak tanaman biji kakao (*Theobroma cacao* L.) dengan dosis I (100mg/ kg BB) dosis II (200 mg/kg BB) dan dosis III (300 mg/kg BB).

D. Jenis dan Sumber data

1. Jenis data

Penelitian ini menggunakan data kuantitatif dan kualitatif. Data kuantitatif yaitu data yang diperoleh dalam bentuk angka dan dapat dianalisis secara statistik. Data yang dikumpulkan berupa volume edema kaki mencit (mm), persentase penurunan volume edema, dan data dosis ekstrak yang diberikan. Data kualitatif diperoleh dari hasil skrining fitokimia ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao* L.) yang menunjukkan keberadaan senyawa metabolit sekunder berdasarkan perubahan warna atau terbentuknya endapan pada uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenolik, steroid dan triterpenoid.

2. Sumber data

Sumber data yang digunakan adalah sumber data primer. Data primer yang diperoleh langsung dari hasil eksperimen laboratorium, meliputi proses ekstraksi biji kakao (*Theobroma cacao* L.) dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%, uji fitokimia, serta uji efektivitas antiinflamasi terhadap mencit yang termasuk pengukuran volume kaki mencit menggunakan jangka sorong, observasi terhadap efek pemberian ekstrak etanol biji kakao, data bobot badan mencit dan dosis yang diberikan.

E. Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan adalah pisau, keranjang, tampah, tabung reaksi (osuka), sendok tandu, beaker glass (approx), gelas ukur (iwaki), batang pengaduk (iwaki), blender (miyako), kain hitam, kandang mencit, mortir dan

stamper, cawan porselen (haldenwanger), penangas air, *rotary evaporator*, bunsen, gegep kayu, pipet tetes (bomex), rak tabung reaksi, lap kasar dan lap halus, pisau, sonde oral, spoit injeksi, jangka sorong, kamera, timbangan digital (acis) dan timbangan analitik (osuka). Bahan yang digunakan yaitu biji kakao (*Theobroma cacao* L.), etanol 70% (C_2H_6O), karagenan, natrium diklofenak ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$), natrium karboksimetilselulosa ($C_8H_{15}NaO_8$), natrium klorida (NaCl), dan air suling (H_2O), kertas saring, asam sulfat pekat (H_2SO_4), asam klorida 2% (HCl), Pereaksi mayer, dragendroff, logam magnesium (Mg), asam asetat anhidrat (CH_3CO_2), besi III klorida ($FeCl_3$), dan asam klorida (HCl).

F. Teknik Pengumpulan Data

1. Pengurusan etika klirens hewan coba

Etika klirens dalam penggunaan hewan uji pada pengurusannya dilakukan di Poltekkes Kemenkes Makassar.

2. Preparasi sampel biji kakao (*Theobroma cacao* L.)

- a. Sampel biji kakao (*Theobroma cacao* L.) diambil dari pohon yang buahnya sudah matang.
- b. Buah kakao dikupas untuk diambil biji dari buah kakao yang diambil, kemudian disortasi basah menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran.
- c. Setelah itu ditiriskan kemudian biji kakao dirajang lalu dikeringkan di bawah sinar matahari selama 5 hari.
- d. Selanjutnya dilakukan sortasi kering bertujuan untuk memisahkan

benda–benda asing dan pengotor lainnya.

- e. Biji kakao dikupas dan dipisahkan dari pulpa kemudian dibuat menjadi serbuk dengan cara diblender dan siap untuk dilakukan ekstraksi pada serbuk biji kakao (*Theobroma cacao* L.) (Rusmin, 2025).

3. Uji Kadar Air

- a. Penetapan kadar air diawali dengan memperoleh bobot konstan cawan porselen melalui pemanasan pada suhu 105°C selama 30 menit.
- b. Sebanyak 5 g serbuk simplisia kemudian ditimbang secara teliti dan ditempatkan ke dalam cawan porselen yang telah diketahui bobot konstan sebelumnya.
- c. Cawan yang berisi sampel selanjutnya dipanaskan dan dikeringkan menggunakan oven pada suhu 105°C selama 5 jam. Setelah proses pengeringan selesai, cawan didinginkan dan ditimbang kembali hingga diperoleh bobot yang konstan (Fortunata et al., 2023).

4. Uji Kadar Abu

- a. Penetapan kadar abu diawali dengan memijarkan cawan porselen pada suhu 600°C selama 30 menit hingga diperoleh berat yang konstan.
- b. Selanjutnya, sebanyak 2 gram sampel ditimbang secara akurat dan dimasukkan ke dalam cawan porselen yang telah dikondisikan hingga mencapai bobot tetap.

- c. Cawan yang berisi sampel kemudian ditempatkan dalam tanur dan dilakukan proses pengabuan pada suhu 600°C selama kurang lebih 3 jam hingga seluruh bahan organik terbakar sempurna.
- d. Setelah proses pengabuan selesai, cawan dikeluarkan dari tanur, didinginkan hingga mencapai suhu ruang, kemudian ditimbang untuk memperoleh berat abu yang terbentuk (Wibowo et al., 2024)

Nilai kadar abu selanjutnya dihitung menggunakan rumus berikut.

$$\% \text{ Kadar abu} = \frac{W_2 - W_0}{W_1} \times 100\%$$

Dimana:

W_1 = Berat cawan + sampel setelah tanur

W_2 = Berat cawan kosong

W = Berat sampel awal

5. Ekstraksi Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.)

- a. Pembuatan ekstrak etanol biji kakao dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%.
- b. Sebanyak 200 gram simplisia dimasukkan kedalam toples kaca ditambahkan etanol 70% sebanyak 2000 ml (perbandingan 1:10).
- c. Kemudian direndam selama 72 jam dengan kondisi tertutup rapat pada suhu ruang (28-29°C) dengan sesekali diaduk.
- d. Kemudian dilakukan remeserasi dan didiamkan kembali selama 48 jam dengan sesekali diaduk.
- e. Filtrat yang dihasilkan kemudian dikumpulkan dan disaring

menggunakan kertas saring dan kemudian dipekatkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 40°C sehingga diperoleh hasil berupa ekstrak kental (Ma'ruf et al., 2024).

6. Uji Skrining Fitokimia

a. Uji senyawa alkaloid

- a. Sebanyak 40 mg ekstrak ditambahkan 1 ml HCl 2N dan 9 ml aquadest.
- b. Kemudian dipanaskan diatas penangas air selama 2 menit.
- c. Lalu didinginkan dan disaring, dan larutan dibagi menjadi 3 tabung reaksi dengan masing-masing tabung reaksi dimasukkan 2 ml filtrat.
- d. Ditambahkan masing-masing 5 tetes reagen mayer, dragendroff, dan bouchardat kedalam tabung reaksi.
- e. Apabila terbentuk endapan menunjukka alkaloid.
- f. Pada pereaksi mayer memberikan endapan berwarna putih, pereaksi dragendroff memberikan endapan berwarna jingga, dan pereaksi bouchardat memberikan endapan berwarna coklat atau coklat kemerahan (Nuraskin et al., 2022).

b. Uji senyawa flavonoid

1. 40 mg ekstrak ditambahkan 2 ml aquadest dan dipanaskan selama 5 menit dengan suhu tetap terjaga agar tidak lebih dari 50°C.
2. Kemudian filtrat disaring menggunakan kertas saring.
3. Lalu ditambahkan 0,5 mg serbuk Mg, 1 ml asam klorida pekat dan 1 ml amil alkohol

4. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya warna merah, kuning atau jingga pada larutan sampel (Tasanif et al., 2023).
- c. Uji senyawa saponin
1. 40 mg ekstrak sampel ditambahkan dengan 10 ml aquadest panas kemudian dikocok kuat selama 1 menit.
 2. Lalu ditambahkan 2 tetes asam klorida pekat, bila busa yang terbentuk tetap stabil $\pm$ 1 menit, maka ekstrak positif mengandung saponin (Tasanif et al., 2023).
- d. Uji senyawa tanin
1. Sebanyak 40 mg ekstrak dicampurkan dengan akuades, kemudian dipanaskan hingga mendidih selama 5 menit di dalam gelas ukur dan selanjutnya disaring.
 2. Filtrat yang diperoleh kemudian ditambahkan sebanyak tiga tetes larutan FeCl_3 1%.
 3. Keberadaan senyawa yang diuji ditandai dengan munculnya perubahan warna menjadi biru kehitaman atau hijau kehitaman sebagai indikasi hasil positif (Wibawa, 2021).
- e. Uji senyawa triterpenoid dan steroid
1. 40 mg ekstrak ditambahkan 1 ml kloroform
 2. Kemudian ditambahkan 1 ml asetan anhidrat dan 0,4 ml tetes asam sulfat pekat melalui dinding tabung reaksi.
 3. Hasil positif steroid ditunjukkan dengan warna hijau kebiruan, sedangkan adanya senyawa triterpenoid ditunjukkan dengan warna

orange, jingga kecoklatan atau ungu (Nuraskin et al., 2022).

f. Uji senyawa fenolik

1. Untuk mengidentifikasi senyawa fenolik, 40 mg ekstrak ditambahkan 3 tetes FeCl_3
2. Jika terbentuk larutan berwarna hijau atau biru menjadi hitam menunjukkan adanya senyawa fenolik (Nuraskin et al., 2022).

7. Pembuatan Larutan Kontrol Negatif Na CMC 0,5%

- a. Kurang lebih 500 mg Na CMC ditimbang, kemudian dilarutkan dalam sebagian aquades hangat diaduk dan ditambah aquades sambil terus diaduk.
- b. Setelah larut, sisa aquades ditambahkan sampai didapatkan volume larutan CMC Na 100 ml (Khatimah, 2023).

8. Pembuatan Larutan Kontrol Positif Natrium Diklofenak

- a. Tablet natrium diklofenak digerus, kemudian timbang sesuai yang diperlukan.
- b. Setelah itu masukkan ke dalam labu ukur, tambahkan CMC Na 0,5% sedikit demi sedikit sampai homogen, volume dicukupkan hingga 10 ml (Latipah et al., 2021).

9. Pembuatan Larutan Penginduksi karagenan 1%

- a. Ditimbang 0,1 gram karagenan
- b. Kemudian dilarutkan dengan Natrium Klorida 0,9% menggunakan labu ukur 10 mL sehingga diperoleh konsentrasi 1% (Latipah et al., 2021).

10. Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji

- a. Penelitian ini menggunakan hewan uji mencit (*Mus musculus*) berjenis kelamin jantan berjumlah 25 ekor.
- b. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing 5 ekor mencit dengan berat badan antara 20-30 gram, berumur 2-3 bulan dalam kondisi sehat.
- c. Hewan percobaan terlebih dahulu diaklimatisasi selama satu minggu di lingkungan laboratorium dengan menempatkannya dalam kandang yang bersih guna menyesuaikan diri terhadap kondisi pemeliharaan.
- d. Sebelum perlakuan diberikan, hewan uji dipuasakan selama kurang lebih 18 jam, namun tetap diberikan akses terhadap air minum.

11. Perlakuan Terhadap Hewan Coba

Pada awal penelitian, hewan coba mencit diberi tanda pada kaki kirinya sebatas mata kaki. Ketebalan kaki mencit diukur dengan cara mengukur ketebalan edema kaki mencit menggunakan jangka sorong, lalu dilihat ketebalan atau angka pada jangka sorong. Nilai ini dinyatakan sebagai volume awal (V_0). Volume awal kaki mencit diukur sebelum diberi perlakuan dan dinyatakan sebagai volume awal kaki dasar (V_0). Kemudian diinduksikan suspensi karagenan 1% pada telapak kaki mencit sebanyak 0,1 mL secara subplantar. Setelah 60 menit diinduksi karagenan diukur kembali telapak kaki mencit dan diberikan perlakuan suspensi sesuai dengan pembagian kelompok yaitu:

- a. Kelompok kontrol negatif: Na CMC 0,5%

- b. Kelompok kontrol positif: Natrium diklofenak dengan dosis 50mg/kg BB mencit
- c. Ekstrak biji kakao diberikan dalam dosis 1: 100mg/kg BB mencit
- d. Ekstrak biji kakao diberikan dalam dosis 2: 200mg/kg BB mencit
- e. Ekstrak biji kakao diberikan dalam dosis 3: 300mg/kg BB mencit

Setelah dilakukan perlakuan dilakukan pengukuran volume kaki mencit setiap 60 menit selama 5 jam, dan dinyatakan volume akhir (V_t).

Volume edema kaki mencit dihitung dengan rumus:

Persen radang dapat dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ Edema} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100\%$$

Dimana:

V_t = Volume radang setelah waktu t

V_0 = Volume awal kaki mencit

Persen inhibisi radang dihitung dengan rumus:

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

Dimana:

a = % edema rata-rata pada kelompok hewan uji kontrol negatif

b = % edema rata-rata kelompok hewan yang mendapat bahan uji atau obat pemanding (Rahayu, 2024).

G. Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan metode *Analysis of Variance* (ANOVA), yaitu uji parametrik yang digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan nilai rata-rata di antara lebih dari dua kelompok perlakuan. Sebelum dilakukan ANOVA, data terlebih dahulu diuji normalitas dan homogenitas varians untuk memastikan bahwa asumsi analisis terpenuhi, yang ditunjukkan oleh nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$). Apabila persyaratan tersebut terpenuhi, analisis dilanjutkan dengan ANOVA satu arah (*One-Way ANOVA*) dan uji lanjut *Least Significant Difference* (LSD) pada tingkat kepercayaan 95% (Rahayu, 2024).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Tabel 4.1. Hasil Standarisasi Mutu Simplisia Biji Kakao (*Theobroma cacao L*)

No	Pengujian	Hasil	Parameter
1	% Kadar air	6%	7,5% (Sigalingging et al., 2020)
2	Kadar abu	5%	$\leq 16,6\%$ (Dayanti et al., 2023).
3	% Rendamen	10%	10-15% (Handayani et al., 2022)

2. Tabel 4.2 Uji Skrining Fitokimia Simplisia Biji Kakao (*Theobroma cacao L*)

No	Senyawa	Pereaksi	Hasil
1	Alkaloid	Mayer	-
		Dragendroff	+
		Bouchardat	+
2	Flavonoid	Serbuk Mg+asam klorida+ amil alkohol	+
3	Saponin	Asam Klorida	+
4	Tanin	FeCl ₃	+
5	Triterpenoid	Kloroform+ Asam Asetat	+

anhidrat			
6	Fenolik	FeCl ₃	+

3. Tabel 4.3 Hasil pengukuran antiinflamasi edema kaki mencit (*mus musculus*)

a) Tabel 4.3.1 Pengaruh Kontrol Negatif (Na CMC) Pada Volume Edema

Kaki Mencit (*Mus musculus*)

Hewan coba	Rata-rata edema mencit			Penurunan edema kaki mencit (A-B)
	Sebelum induksi	Setelah induksi (A)	Setelah perlakuan selama 5 jam (B)	
1	1,63 mm	2,88 mm	2,75 mm	0,13 mm
2	1,37 mm	2,76 mm	2,23 mm	0,53 mm
3	1,55 mm	2,73 mm	2,58 mm	0,15 mm
4	1,73 mm	2,99 mm	2,68 mm	0,31 mm
5	1,47 mm	2,73 mm	2,67 mm	0,06 mm
Rata- rata	1,55 mm	2,81 mm	2,58 mm	0,43 mm

b) Tabel 4.3.2 Pengaruh Kontrol Positif (Natrium diklofenak) pada volume edema kaki mencit (*mus musculus*)

Hewan coba	Rata-rata edema mencit			Penurunan edema kaki mencit (A-B)
	Sebelum induksi	Setelah induksi (A)	Setelah perlakuan selama 5 jam (B)	
1	1,51 mm	2,60 mm	1,74 mm	0,86 mm
2	1,37 mm	2,73 mm	1,74 mm	0,99 mm

3	1,57 mm	2,72 mm	1,67 mm	1,05 mm
4	1,50 mm	2,60 mm	1,55 mm	1,05 mm
5	1,60 mm	2,59 mm	1,70 mm	0,89 mm
Rata-rata	1,51 mm	2,64 mm	1,68 mm	0,96 mm

c) Tabel 4.3.3 Pengaruh Kelompok dosis 100 mg/KgBB pada volume edema kaki mencit (*mus musculus*)

Hewan coba	Rata-rata edema mencit			Penurunan edema kaki mencit (A-B)
	Sebelum induksi	Setelah induksi (A)	Setelah perlakuan selama 5 jam (B)	
1	1,44 mm	2,70 mm	1,77 mm	0,93 mm
2	1,43 mm	2,76 mm	1,85 mm	0,91 mm
3	1,83 mm	2,72 mm	2,01 mm	0,71 mm
4	1,35 mm	2,90 mm	1,80 mm	1,1 mm
5	1,69 mm	2,80 mm	1,98 mm	0,82 mm
Rata-rata	1,54 mm	2,77 mm	1,88 mm	0,89 mm

d) Tabel 4.3.4 Pengaruh Kelompok dosis 200 mg/KgBB pada volume edema kaki mencit (*mus musculus*)

Hewan coba	Rata-rata edema mencit			Penurunan edema kaki mencit (A-B)
	Sebelum induksi	Setelah induksi (A)	Setelah perlakuan selama 5 jam (B)	

1	1,51 mm	2,62 mm	2,00 mm	0,62 mm
2	1,33 mm	2,75 mm	1,64 mm	1,11 mm
3	1,52 mm	2,81 mm	1,73 mm	1,08 mm
4	1,55 mm	2,55 mm	1,78 mm	0,77 mm
5	1,61 mm	2,82 mm	1,88 mm	0,94 mm
Rata-rata	1,50 mm	2,70 mm	1,80 mm	0,90 mm

e) Tabel 4.3.4 Pengaruh Kelompok dosis 300 mg/KgBB pada volume edema kaki mencit (*mus musculus*)

Hewan coba	Rata-rata edema mencit			Penurunan edema kaki mencit (A-B)
	Sebelum induksi	Setelah induksi (A)	Setelah perlakuan selama 5 jam (B)	
1	1,75 mm	2,82 mm	1,83 mm	0,85 mm
2	1,47 mm	2,68 mm	1,63 mm	1,05 mm
3	1,65 mm	3,00 mm	1,93 mm	1,07 mm
4	1,71 mm	2,94 mm	2,18 mm	0,76 mm
5	1,7 mm	3,08 mm	1,98 mm	1,1 mm
Rata-rata	1,65 mm	2,90 mm	1,91 mm	0,96 mm

4. Tabel 4.4 Hasil Rata-Rata Pengukuran Edema Kaki Mencit (*Mus usculus*)

No	Kelompok Perlakuan	Rata-Rata Persen Edema (%)	Rata-Rata Persen Inhibisi (%)
1	Kontrol negatif (Na CMC)	95,00%	-0,00%

2	Kontrol Positif (Na. Diklofenak)	44,07%	53,60%
3	Dosis 100 mg/KgBB	61,45%	35,30%
4	Dosis 200 mg/KgBB	56,88%	40,11%
5	Dosis 300 mg/KgBB	45,25%	52,19%

5. Tabel 4.5 *one way anova*

Persen inhibisi			Sum of squares	df	Mean square	F	Sig
Between of groups	combined		8649.608	4	2162.402	15.540	<.001
	Linear	contrast	3161.556	1	3161.556	22.720	<.001
	term	deviation	54.88.052	3	1829.351	13.146	<.001
Within groups			27.83.075	20	139.154		
total			11432.683	24			

B Pembahasan

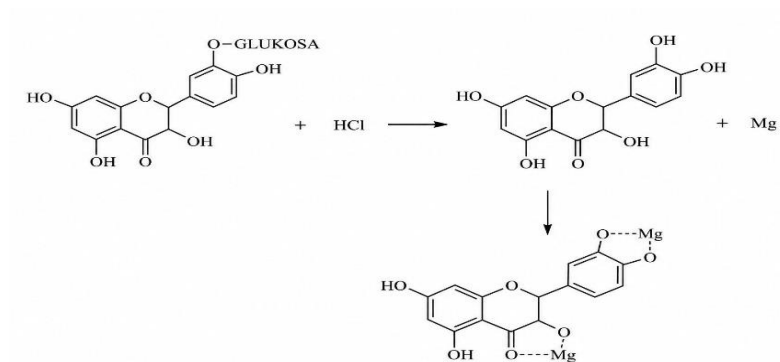
Pada tabel 4.1 didapatkan hasil standarisasi mutu simplisia biji kakao (*Theobroma cacao L*) dimana % kadar air didapatkan hasil 6%, kadar abu 5%, dan % rendamen 10%. (Wijaya & Noviana, 2022) menyatakan kadar air yang ditetapkan untuk menjaga mutu simplisia adalah $\leq 10\%$. Hasil tersebut sesuai dengan pernyataan (Sigalingging et al., 2020) yang menyebutkan bahwa kadar air pada biji kakao kering sebaiknya tidak melebihi 7,5%. Kandungan air yang melampaui batas tersebut dapat menurunkan rendemen yang diperoleh serta

meningkatkan risiko kerusakan akibat pertumbuhan bakteri dan jamur. Sebaliknya, kadar air yang terlalu rendah juga tidak diinginkan karena dapat menyebabkan biji kakao menjadi lebih rapuh dan mudah mengalami kerusakan fisik.

Kadar abu pada biji kakao dipengaruhi oleh suhu yang digunakan selama proses pengeringan. Peningkatan suhu pengeringan cenderung menyebabkan penurunan kadar abu yang diperoleh. Dengan demikian, terdapat hubungan berbanding terbalik antara suhu pengeringan dan kadar abu, di mana semakin tinggi suhu yang diterapkan, semakin rendah kadar abu yang dihasilkan pada biji kakao (Sigalingging et al., 2020). (Dayanti et al., 2023) menyatakan syarat kandungan kadar abu total biji kakao memenuhi persyaratan yang tertera pada FHI, edisi 11 tahun 2017 yaitu $\leq 16,6\%$. Tujuan pengujian kadar abu ialah untuk mengetahui besarnya kandungan mineral internal maupun eksternal yang berasal dari proses pengambilan sampel sampai terbentuknya ekstrak. Semakin tinggi kadar abu total maka semakin tinggi pula kandungan mineral yang terdapat pada suatu simplisia. Mineral diperlukan manusia seperti fosfor, kalsium, dan magnesium untuk pembentukan tulang. Natrium dan klorida untuk cairan tubuh, besi untuk pembentukan hemoglobin dan sel darah merah. Mineral juga dapat berbahaya jika terakumulasi dalam tubuh manusia dalam jangka waktu yang lama (Musdalipah et al., 2023). Menurut (Fauziah et al., 2023) semakin rendah kadar abu maka semakin baik kualitas kemurnian dari suatu bahan atau simplisia.

Hasil rendamen memenuhi persyaratan rendemen yang baik yaitu 10-15% (Handayani et al., 2022). Hal ini sejalan dengan (Badriyah & Fariyah, 2022) yang menyatakan bahwa menurut (Farmakope Herbal Indonesia, 2017) syarat rendamen ekstrak kental yaitu nilainya tidak kurang dari 10%. Rendamen merupakan salah satu parameter spesifik dalam standarisasi ekstrak. Perhitungan rendamen bertujuan untuk menentukan jumlah sampel yang digunakan untuk mendapatkan jumlah ekstrak yang diperlukan apabila dilakukan pengulangan ekstraksi. Rendamen memberikan informasi total senyawa metabolit yang tersari dari proses ekstraksi (Handayani et al., 2022).

Berdasarkan tabel 4.2 skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak biji kakao mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, triterpenoid, dan fenolik. Hal ini sejalan dengan (Nuraskin et al., 2022) yang menyatakan bahwa biji kakao (*Theobroma cacao L*) positif mengandung fenolik, tanin, flavonoid, alkaloid, saponin, dan triterpenoid. Pada senyawa flavonoid didapatkan warna merah. Pada uji flavonoid, sampel menunjukkan perubahan menjadi warna merah. Setelah ditambahkan pereaksi tertentu, terbentuk cincin berwarna jingga pada lapisan amil alkohol. Perubahan warna tersebut terjadi akibat proses reduksi senyawa flavonoid oleh logam Mg dalam kondisi asam setelah penambahan HCl pekat. Reaksi reduksi ini menghasilkan senyawa kompleks yang memberikan warna kuning kemerahan sebagai indikasi positif adanya flavonoid (Hidayatullah et al., 2023). Reaksi yang terjadi pada saat uji flavonoid dapat dilihat pada:



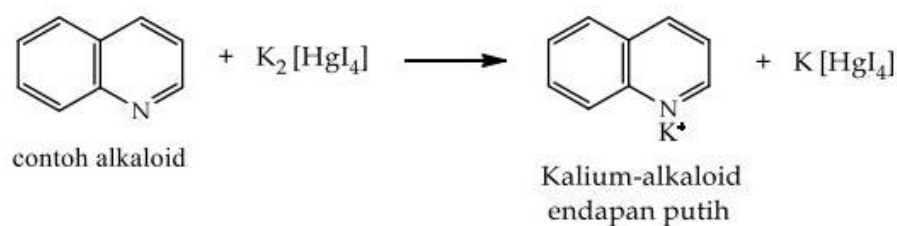
Gambar 4.1 reaksi pengujian senyawa flavonoid

Sumber: (Hidayatullah et al., 2023)

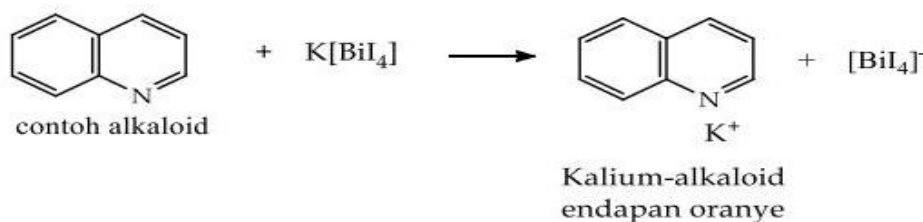
Flavonoid mempunyai banyak peran diantaranya sebagai antikanker, antimikroba, antioksidan, antivirus, antiangiogenik, serta agen antiproliferatif (Khoirunnisa & Sumiwi, 2019). Berdasarkan literatur (Hudan & Praticia, 2022) golongan senyawa yang berperan sebagai antioksidan adalah golongan senyawa flavonoid. Flavonoid berpotensi sebagai antioksidan karena mampu mendonorkan atom hidrogen dari gugus hidroksil pada senyawa radikal bebas. Flavonoid merupakan kelompok senyawa yang terdiri atas beberapa subkelas, yaitu flavon, flavonol, flavanon, kalkon, xanton, isoflavon, dan biflavon. Di antara berbagai jenis tersebut, flavonoid yang umumnya ditemukan dalam bentuk glikosida termasuk ke dalam golongan flavon. Beberapa subkelas flavonoid, terutama flavonol, flavon, dan isoflavon, diketahui memiliki kemampuan berinteraksi dengan enzim siklooksigenase (COX) melalui pembentukan ikatan tertentu, sehingga berpotensi memberikan efek antiinflamasi (Wibowo., 2023). Turunan flavonoid yang memiliki efektivitas antiinflamasi adalah *catechin*, *naringenin*, *apigenin*, dan *vitexin* (Knapsack.,

2025). Hal ini sejalan dengan (Prayogi et al., 2026) yang menyatakan senyawa *Isorhamnetin-3-robinobioside* (catecin glikosida dan *nicotiflorin*) memiliki energi pengikatan terendah terhadap COX-2 yang menerangkan bahwa *Isorhamnetin-3-robinobioside* memiliki potensi yang baik untuk kandidat anti inflamasi terutama terhadap COX-2.

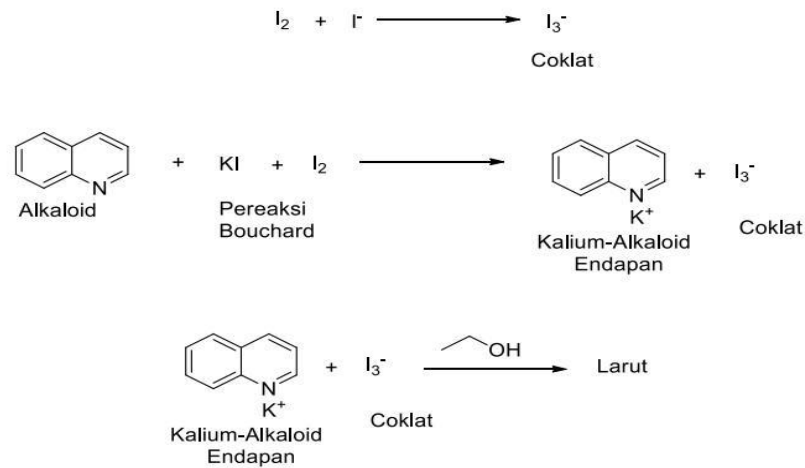
Hasil identifikasi senyawa alkaloid menunjukkan terbentuknya endapan putih pada pereaksi mayer, endapan jingga pada pereaksi dragendorff, serta endapan coklat kemerahan pada pereaksi bouchardat. Terbentuknya endapan tersebut menandakan adanya reaksi antara alkaloid dengan pereaksi yang menghasilkan kompleks kalium-alkaloid. Reaksi ini terjadi karena atom nitrogen pada alkaloid mempunyai pasangan elektron bebas yang dapat berikatan dengan ion K^+ dari pereaksi alkaloid (Oktavi & Sutoyo, 2021). Persamaan reaksi dapat dilihat sumber (Oktavi & Sutoyo, 2021):



Gambar 4.2 Persamaan Reaksi Mayer



Gambar 4.3 Persamaan reaksi dragendroff



Gambar 4.4 Persamaan Reaksi Bouchardat

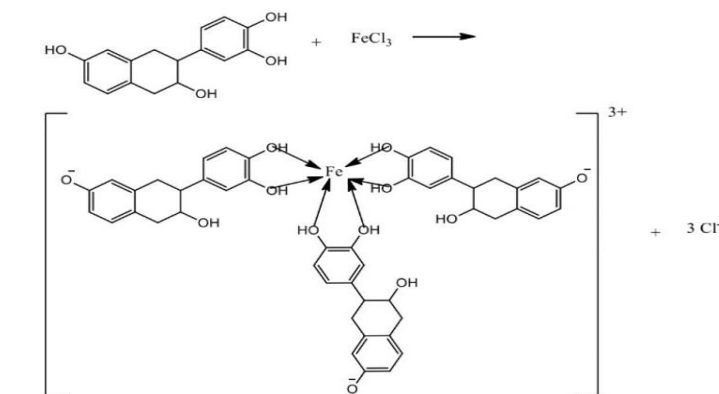
Sumber: (Fazil et al., 2017)

Alkaloid merupakan kelompok senyawa yang memiliki aktivitas farmakologis dan fisiologis yang penting sehingga banyak dimanfaatkan dalam bidang pengobatan. Senyawa ini diketahui memiliki berbagai efek biologis, antara lain sebagai antiinflamasi, antidiare, antidiabetes, antimalaria, dan antimikroba. Selain itu, alkaloid juga berperan dalam menstimulasi sistem saraf, membantu mengatur tekanan darah, serta menghambat pertumbuhan dan perkembangan mikroorganisme penyebab infeksi. Berdasarkan literatur (Suhendriyo et al., 2023) Senyawa alkaloid dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri melalui penghambatan pembentukan peptidoglikan yang berperan sebagai komponen utama dinding sel bakteri. Penghambatan tersebut menyebabkan dinding sel tidak terbentuk secara utuh, sehingga stabilitas dan kelangsungan hidup bakteri dapat terganggu. (Arifuddin & Bone, 2020) dalam

penelitiannya menyatakan bahwa senyawa alkaloid merupakan senyawa utama yang telah dilaporkan aktivitasnya sebagai antimalaria dan juga memiliki aktivitas sebagai antikanker. Alkaloid diketahui memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi melalui kemampuannya dalam mengatur ekspresi gen yang berperan pada proses inflamasi. Mekanisme tersebut berkaitan dengan aktivasi reseptor glukokortikoid yang dapat memodulasi respons peradangan sehingga produksi mediator inflamasi dapat ditekan (Wibowo, 2023). Turunan alkaloid yang memiliki efek antiinflamasi adalah *theophylline* (Knapsack., 2025). Hal ini sejalan dengan (Bin et al., 2023) melaporkan *theophylline* sebagai inhibitor non-selektif *fosfodiesterase* menunjukkan efek antiinflamasi pada COPD pada model tikus aminofilin membalik peningkatan NF- κ Bp65 akibat asap rokok dan menurunkan kadar IL-8 dan TNF- α pada sel otot rangka.

Identifikasi senyawa tanin pada ekstrak etanol biji kakao *Theobroma cacao* menunjukkan perubahan warna menjadi hijau kehitaman setelah penambahan larutan FeCl_3 . Perubahan warna tersebut mengindikasikan terbentuknya senyawa kompleks antara tanin dengan ion Fe^{3+} sehingga menandakan adanya kandungan tanin dalam ekstrak (Oktavi & Sutoyo, 2021).

Reaksi terlihat pada gambar:

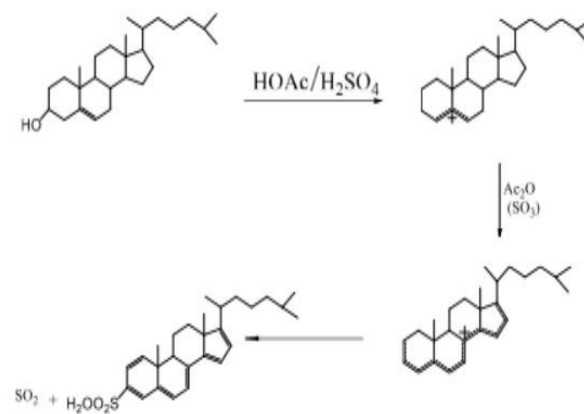


Gambar 4.3 Reaksi pengujian senyawa tanin

Sumber: (Oktavi & Sutoyo, 2021)

Tanin termasuk golongan senyawa yang memiliki beragam efek biologis, seperti menghambat proses inflamasi, bertindak sebagai astringen, membantu penanganan diare, meningkatkan ekskresi urin, serta berfungsi sebagai antiseptik (Fitriyanti et al., 2020). Menurut (Akhmadi et al., 2022) Tanin yang terkandung dalam famili Basellaceae memiliki potensi sebagai astringen dengan cara meningkatkan kontraksi jaringan, memperkecil pori-pori kulit, membantu menghentikan perdarahan ringan, dan mempercepat penutupan luka. Selain itu, aktivitas antimikroba dan antioksidan yang dimiliki tanin berperan dalam menghambat pertumbuhan bakteri patogen serta melindungi jaringan yang mengalami luka dari kerusakan oksidatif akibat radikal bebas. Selain itu, antioksidan pada senyawa tanin dapat berperan sebagai agen antiinflamasi dengan menghambat produksi oksidan (O_2) oleh neutrofil, monosit dan makrofag. Terjadinya proses penghambatan produksi oksidan dapat mengurangi pembentukan H_2O_2 yang menyebabkan produksi asam hipoklorid ($HOCl$) dan oksidan reaktif seperti radikal hidroksi (OH) menjadi terhambat (Maharani., 2024). Senyawa turunan tanin yang memiliki efek antiinflamasi adalah *proanthocyanidin A1* dan *bis-Catechinylmethane* (Knapsack., 2025). Hal ini sejalan dengan (Yu et al., 2025) *Procyanidin A1* terbukti meredakan kolitis ulseratif yang diinduksi DSS melalui regulasi autophagi yang dimediasi jalur AMPK/mTOR/p70S6K, menunjukkan potensi terapeutik pada penyakit inflamasi usus.

Senyawa triterpenoid didapatkan hasil berubah warna menjadi merah kecoklatan. Ketika H_2SO_4 pekat ditetaskan melalui dinding tabung reaksi maka anhidrat asetat akan bereaksi dalam suasana asam sehingga atom karbon pada anhidrat asetat membentuk karbokation. Karbokation tersebut kemudian berinteraksi dengan atom oksigen dari gugus hidroksil ($-\text{OH}$) pada senyawa triterpenoid. Proses yang terjadi merupakan reaksi esterifikasi, yaitu pembentukan senyawa ester antara triterpenoid dan anhidrat asetat (Shabira et al., 2025). Reaksi ini dapat dilihat:



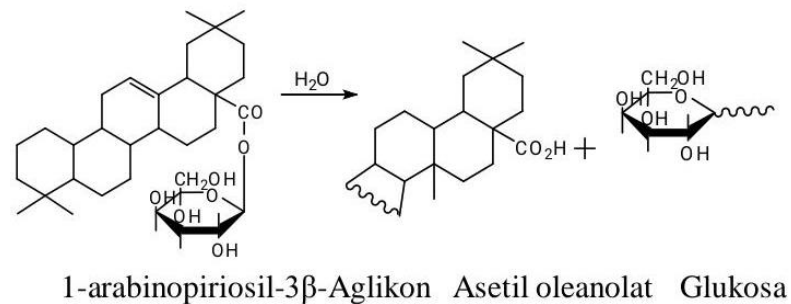
Gambar 4.4 Reaksi pengujian senyawa triterpenoid

Sumber: (Shabira et al., 2025)

Triterpenoid merupakan kelompok senyawa yang memiliki beragam efek farmakologis, antara lain aktivitas antivirus, antibakteri, antiinflamasi, penghambatan pembentukan kolesterol, serta potensi sebagai agen antikanker (Saadah., 2024). Menurut (Hidayah et al., 2023) Triterpenoid diketahui memiliki aktivitas antibakteri melalui interaksi dengan protein porin yang terdapat pada membran luar sel bakteri. Interaksi ini dapat membentuk ikatan

polimer yang kuat sehingga menyebabkan kerusakan struktur porin, yang pada akhirnya mengganggu integritas dan fungsi membran sel bakteri (Puspanelli et al., 2023) triterpenoid memiliki potensi sebagai agen antidiabetes melalui kemampuannya merangsang sel β pankreas yang bergantung pada insulin serta memberikan perlindungan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif. Selain itu, senyawa ini juga diketahui berperan dalam meningkatkan sensitivitas terhadap insulin. Di sisi lain. (Maruwu et al., 2023) melaporkan bahwa triterpenoid memiliki aktivitas antiinflamasi yang berkaitan dengan aktivasi reseptor glukokortikoid, sehingga mampu memodulasi proses transkripsi gen yang terlibat dalam respons inflamasi. Turunan triterpenoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi adalah *β -sitosterol* yang bekerja dengan menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan menghambat aktivasi jalur NF- κ B (Spada et al., 2023).

Hasil uji saponin menunjukkan terbentuknya buih yang stabil pada larutan. Pembentukan buih tersebut terjadi karena senyawa glikosida pada saponin memiliki kemampuan menghasilkan busa ketika bercampur dengan air. Selain itu, senyawa tersebut dapat mengalami proses hidrolisis yang menghasilkan glukosa dan senyawa lain sehingga busa yang terbentuk menjadi lebih stabil (Oktavi & Sutoyo, 2021). Persamaan reaksi pembentukan buih pada saponin dapat terlihat:



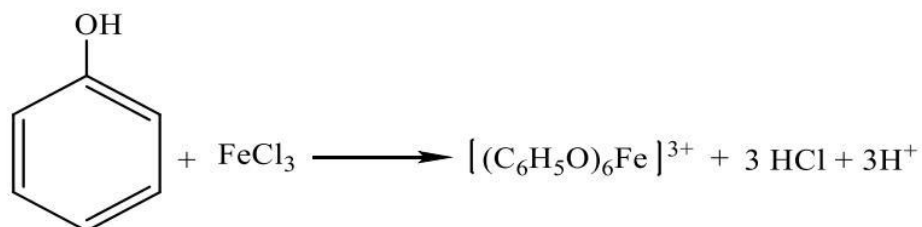
Gambar 4.5 Reaksi pengujian senyawa saponin

Sumber : (Oktavi & Sutoyo, 2021)

Saponin merupakan kelompok senyawa yang tersusun atas aglikon polisiklik yang berikatan dengan satu atau lebih unit gula (Sulaeman et al., 2022). Senyawa ini diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, di antaranya sebagai antiinflamasi, antibiotik, antifungi, antivirus, dan antiulkus (Wibowo., 2023). Efek antiinflamasi saponin terjadi melalui kemampuannya menekan pembentukan eksudat serta mengurangi permeabilitas pembuluh darah, sehingga dapat menghambat proses terjadinya inflamasi. Menurut (Chatri et al., 2022) saponin sebagai antifungi akan mengurangintegangan permukaan membran sterol dari dinsic sel *Candica albicans*, sehingga permeabilitasnya bertambah. Permeabilitas mengakibatkan cairan intraseluler yang lebih pekat teratrik keluar sel sehingga nutrisi, zat-zat metabolisme, enzim protein dalam sel keluar dan jamur mengalami kematian. Saponin berperan sebagai antiseptik, merangsang proliferasi sel epidermis dan mempengaruhi kecepatan migrasi keratinosit. Pada penelitian (Putri et al., 2024) saponin sebagai antiinflamasi dapat menghambat kenaikan permeabilitas vaskular dan menghambat pembentukan eksudat. Turunan

saponin yang memiliki aktivitas antiinflamasi adalah saponin triterpenoid. Saponin triterpenoid bekerja melalui multi target menghambat sintesis asam lemak, memodulasi mikrobiota usus, meringankan stres retikulum endoplasma, serta memberikan efek antiinflamasi melalui penghambatan inflammasom (Zheng et al., 2025).

Pengujian senyawa fenolik menggunakan pereaksi besi (III) klorida (FeCl_3) ditandai dengan munculnya perubahan warna seperti hijau, merah, ungu, biru, hingga hitam pekat. Perubahan warna tersebut terjadi karena pereaksi FeCl_3 bereaksi dengan gugus hidroksil yang terdapat pada senyawa fenol. ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao L*) menunjukkan terbentuknya warna hitam pekat sehingga mengindikasikan adanya kandungan senyawa fenolik dalam ekstrak tersebut (Alda et al., 2025). Reaksi senyawa fenolik dapat dilihat:



Gambar 4.8 Reaksi pengujian senyawa fenolik

Sumber: (Alda et al., 2025)

Senyawa fenolik memiliki kemampuan sebagai agen antioksidan yang sangat efektif. Fenolik alami ditemukan dalam bentuk polifenol yang dapat membentuk berbagai senyawa turunan seperti eter, ester, atau glikosida, contohnya meliputi flavonoid, tokoferol, kumarin, lignin, turunan asam

sinamat, dan asam organik polifungsional. Sifat tambahan dari senyawa fenolik ini tidak hanya terbatas pada antioksidan, tetapi juga termasuk sifat bakterisida, antiemetik, antihelmintik, antiasmatik, analgetik, antiinflamasi, serta kemampuan meningkatkan motilitas usus dan aktivitas antimikroba (Syarif., 2024). Pada penelitian (Madani., 2024) mengatakan senyawa fenolik selain memiliki aktivitas antibakteri juga bersifat sebagai antijamur. Senyawa ini dilaporkan mampu menghambat pembentukan glukukan dan kitin yang merupakan komponen utama dinding sel jamur, sehingga struktur sel menjadi tidak stabil. Menurut (Husniati et al., 2021) Senyawa fenolik dilaporkan memiliki potensi antioksidan yang tinggi melalui mekanisme penghambatan reaksi oksidasi berantai dengan menstabilkan radikal bebas menjadi bentuk yang kurang reaktif. Kemampuan tersebut berperan dalam aktivitas antiinflamasi karena dapat mengurangi kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh stres oksidatif serta menekan biosintesis asam arakidonat yang merupakan prekursor berbagai mediator inflamasi (Mutiarra et al., 2024). Turunan senyawa fenolik yang berperan sebagai antiinflamasi adalah *asam protokatekuat* (Knapsack., 2025). *asam protokatekuat* sebagai agen antiinflamasi menghambat mediator peradangan dan penurunan stres oksidatif (Li et al., 2025).

Berdasarkan tabel 4.3.1 terjadi kenaikan edema kaki setelah diinduksi karagenan. Pemberian karagenan mampu menimbulkan respons inflamasi akut yang ditandai dengan terbentuknya edema dan peningkatan volume jaringan (Wibowo., 2023). Pada kelompok kontrol negatif yang menerima Na CMC

0,5%, rata-rata volume edema setelah induksi tercatat sebesar 2,81 mm, sementara rata-rata penurunan volume edema yang diamati hanya mencapai 0,43 mm. Hal ini menunjukkan bahwa Na CMC 0,5% tidak memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan. Penurunan terjadi karena respon fisiologi tubuh mencit (*Mus musculus*) berupaya untuk mempertahankan dan memulihkan tubuh dari adanya peradangan melalui mekanisme seperti aktivasi sel imun regulatorik (Purwanti., 2022). Hasil ini mengindikasikan bahwa Na CMC sebagai pelarut dan kontrol negatif tidak memiliki aktivitas antiinflamasi yang bermakna. Hal ini sejalan dengan (Fratiwi et al., 2022) Volume edema pada kaki tikus kelompok kontrol negatif tetap tinggi setelah pemberian Na CMC 0,5% pascainduksi karagenan. Hal ini menunjukkan bahwa Na CMC 0,5% tidak memberikan efek penghambatan terhadap proses inflamasi sehingga tidak memiliki aktivitas antiinflamasi.

Suspensi Na CMC digunakan sebagai kontrol negatif karena bersifat inert, sehingga tidak memberikan efek farmakologis maupun memengaruhi aktivitas zat aktif yang diuji. Selain itu, Na CMC berfungsi sebagai media pembawa bagi sediaan uji dan sediaan pembanding karena memiliki tingkat kejernihan yang baik, stabil terhadap ekstrak, serta mampu membentuk suspensi yang homogen pada konsentrasi tertentu (Afrianti et al., 2020). Penggunaan kontrol negatif dalam penelitian ini bertujuan untuk memastikan bahwa efek penghambatan inflamasi yang diamati berasal dari pemberian ekstrak maupun obat pembanding, bukan disebabkan oleh faktor lain yang dapat memengaruhi hasil pengujian (Fratiwi et al., 2022).

Berdasarkan tabel 4.3.2 kelompok kontrol positif yang diberikan natrium diklofenak menunjukkan hasil yang baik dalam menekan edema kaki mencit. Rata-rata volume edema setelah induksi karagenan adalah 2,64 mm, kemudian setelah pemberian natrium diklofenak dan pengamatan selama 5 jam, rata-rata penurunan edema sebesar 0,96 mm. Penurunan volume edema yang diamati membuktikan bahwa natrium diklofenak memiliki potensi antiinflamasi yang tinggi. Efek tersebut diperoleh melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin sebagai mediator utama inflamasi. Selain itu, inhibisi terhadap COX-2 menjadi mekanisme utama yang mendasari aktivitas antiperadangan natrium diklofenak (Purwanti., 2022).

Hal ini sejalan dengan (Pradini et al., 2023) yang menyatakan kelompok pembanding natrium diklofenak konsisten mengalami penurunan pada menit ke-90 dan terus berlangsung sampai pada menit ke-180. Efek antiinflamasi natrium diklofenak berkaitan dengan kemampuannya menghambat aktivitas enzim siklooksigenase, baik COX-1 maupun COX-2, yang berperan dalam pembentukan prostaglandin sebagai mediator peradangan. Penghambatan sintesis prostaglandin tersebut menyebabkan respons inflamasi dapat ditekan. Oleh karena itu, natrium diklofenak digunakan sebagai kontrol positif dalam penelitian ini karena termasuk golongan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) turunan fenilasetat yang efektif dalam menghambat biosintesis prostaglandin. Selain itu, metabolit natrium diklofenak diketahui dapat terakumulasi dalam konsentrasi yang cukup tinggi pada jaringan kaki yang

mengalami inflamasi, sehingga mendukung efektivitasnya dalam mengurangi peradangan (Setiani et al., 2020).

Berdasarkan tabel 4.3.3, 4.3.4, dan 4.3.5 pemberian ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L*) didapatkan hasil rata-rata penurunan volume edema kaki mencit (*Mus musculus*) masing-masing dengan dosis 100 mg/KgBB sebesar 0,89 mm, dosis 200 mg/KgBB sebesar 0,90 mm, dan dosis 300 mg/KgBB sebesar 0,96. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L*) berpotensi mengurangi edema inflamasi secara *dosis dependent*, dimana semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar efek yang dihasilkan. (Pakaya et al., 2020). Hal ini sesuai dengan (Zahra et al., 2025) yang menyatakan efek yang meningkat seiring dengan peningkatan *dose-dependent*, dimana dosis 400 mg/kgBB menghasilkan penurunan edema paling besar antara konsentrasi ekstrak dan respon inflamasi.

Efektivitas ekstrak uji biji kakao (*Theobroma cacao L*) sebagai antiinflamasi kemungkinan besar disebabkan oleh kandungan senyawa bioaktif yang memiliki kemampuan menghambat mediator inflamasi. Menurut (Fauziah et al., 2023) senyawa yang berperan sebagai antiinflamasi yaitu flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin. Dalam penelitian yang dilakukan (Hidayah et al., 2021) menyatakan bahwa metabolit sekunder yang diduga memiliki aktivitas antiinflamasi yaitu flavonoid, fenolik, dan triterpenoid. Flavonoid diketahui dapat menghambat kerja enzim fosfolipase A₂ serta jalur siklooksigenase dan lipoksigenase yang terlibat dalam pembentukan asam arakidonat. Penghambatan tersebut berdampak pada menurunnya sintesis

berbagai mediator inflamasi, seperti prostaglandin, tromboksan, leukotrien, dan asam hidropersida, sehingga mampu menekan terjadinya respons inflamasi (Hidayah et al., 2021).

Berdasarkan tabel 4.4 didapatkan hasil penghambatan kontrol negatif (Na CMC) dengan persen -0,00%, kontrol positif (Na. Diklofenak) 53,60%, dosis 100 mg/kgBB 35,30%, dosis 200 mg/kgBB 40,11%, dan dosis 300 mg/kgBB 52,19%. Na CMC tidak memiliki aktivitas untuk menurunkan volume edema, Hal ini berkaitan dengan karakteristik Na CMC sebagai bahan pembawa yang tidak bereaksi dengan zat aktif serta tidak memengaruhi parameter pengamatan, sehingga efek yang muncul dapat dikaitkan secara langsung dengan senyawa yang diuji (Afrianti et al., 2020). Pada kelompok kontrol positif menghambat antiinflamasi >50% hal ini karena natrium diklofenak memiliki mekanisme kerja menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX-1 dan COX-2) sehingga penghambatan pelepasan mediator radang seperti prostaglandin sehingga mampu mengobati inflamasi (Pradini et al., 2023).

Pada kelompok perlakuan dengan ekstrak uji biji kakao (*Theobroma cacao L*), Kelompok dosis 100 mg/KgBB menghasilkan penghambatan dengan persen 35,30%, dosis 200 mg/KgBB 40,11%, dan dosis 300 mg/KgBB 52,19%. Hal ini terlihat, di mana semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar persen inhibisi yang dihasilkan. Hal ini dikarenakan Ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao L*) mengandung senyawa flavanoid, alkaloid, triterpenoid, tanin, saponin, dan fenolik yang dapat menekan inflamasi. Flavonoid berperan

dalam menurunkan respons inflamasi melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX). Mekanisme ini mengakibatkan penurunan sintesis mediator inflamasi, antara lain histamin, prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien, sehingga proses pembentukan edema dapat dihambat (Suleman et al., 2022).

Efek antiinflamasi yang dimiliki alkaloid diduga berasal dari kemampuannya dalam menghambat degranulasi sel mast yang menyebabkan pelepasan histamin serta menurunkan produksi interleukin-1 (IL-1) oleh monosit, sehingga respons inflamasi dapat ditekan, disisi lain, saponin mampu menghambat peningkatan permeabilitas vaskular serta pembentukan eksudat yang terjadi selama proses inflamasi. Adapun tanin berkontribusi dalam mengendalikan respons peradangan melalui penghambatan sitokin proinflamasi dan penurunan produksi oksidan yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, monosit, dan makrofag (Nurlyta et al., 2025).

Efek antiinflamasi triterpenoid terjadi melalui penghambatan oksidasi asam arakidonat dan penurunan aktivitas enzim lipoksigenase. Mekanisme ini mengurangi pembentukan leukotrien yang berfungsi mengaktivasi leukosit selama proses inflamasi. Selain itu, kemampuan triterpenoid dalam menetralkan oksigen reaktif turut membantu menekan terjadinya peradangan (Maarebia et al., 2021). Senyawa fenolik berpotensi sebagai agen antiinflamasi dengan cara menghambat enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat. Selain itu, penghambatan aktivitas fosfolipase oleh senyawa ini dapat menekan biosintesis berbagai mediator inflamasi, seperti

prostaglandin, leukotrien, dan tromboksan, sehingga proses inflamasi dapat diminimalkan (Fitriyanti et al., 2020).

Pada tabel 4.4 dapat dilihat bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak, maka daya inflamasi semakin baik (Sukmawati et al., 2022). Hasil penelitian ini sejalan dengan (Maarebia et al., 2021) yang menyatakan bahwa efek antiinflamasi akan meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak. Fenomena tersebut diduga disebabkan oleh bertambahnya konsentrasi senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak pada dosis yang lebih tinggi. Peningkatan kadar senyawa aktif tersebut berpotensi memperkuat mekanisme penghambatan inflamasi sehingga mampu menurunkan volume edema telapak kaki mencit (*Mus musculus*) secara lebih efektif (Rachmawati et al., 2023).

Selanjutnya dilakukan analisis uji ANOVA dengan diawali pengujian normalitas dan homogenitas. Uji normalitas dilakukan dengan metode *Kolmogorov Smirnov* untuk melihat distribusi data apakah normal atau tidak dan *Levene* untuk melihat homogenitas data edema kaki mencit (*Mus musculus*). Adapun hasil dari kedua pengujian diatas dapat dilihat pada lampiran 12. didapatkan data persen edema terdistribusi normal ($>0,05$) sehingga telah memenuhi syarat ANOVA. Berdasarkan tabel 4.5 didapatkan hasil uji ANOVA menunjukkan signifikansi $p < 0,001$. Nilai p yang kurang dari 0,05 ini mengindikasikan bahwa terdapat perbedaan yang sangat signifikan antar kelompok perlakuan terhadap persen inhibisi. *Analisis linear term* juga menunjukkan hubungan linear yang signifikan antara peningkatan dosis dan efek inhibisi ($p < 0,001$), yang membuktikan bahwa efek ekstrak biji kakao

(*Theobroma cacao* L) bersifat *dosis-dependent*. Karena hasil ANOVA signifikan, kemudian dilakukan uji lanjutan (*post-hoc*) untuk mengetahui kelompok yang berbeda signifikan (Khoerunisa et al., 2022).

Hasil uji *post-hoc* LSD pada lampiran 12. menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki perbedaan yang sangat signifikan dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya ($p < 0,001$), yang mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak uji maupun kontrol positif memberikan efek inhibisi yang nyata dibandingkan dengan kondisi tanpa pengobatan. Kontrol positif terbukti berbeda signifikan dengan dosis 100 mg/kgBB ($p = 0,024$), namun tidak berbeda signifikan dengan dosis 200 mg/kgBB ($p = 0,086$) maupun dosis 300 mg/kgBB ($p = 0,352$), hal ini menunjukkan bahwa efek inhibisi dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/KgBB sudah memberikan efek yang setara dengan kontrol positif. Sementara itu, perbedaan antar sesama kelompok dosis ekstrak, yaitu (100, 200, dan 300 mg/kgBB), seluruhnya menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$), sehingga secara statistik ketiga dosis tersebut memberikan efek inhibisi yang sama. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak uji biji kakao (*Theobroma cacao* L) memiliki potensi menghambat antiinflamasi dengan dosis 200 mg/kgBB yang setara dengan kontrol positif, dan peningkatan dosis hingga 300 mg/kgBB tidak memberikan tambahan efek yang bermakna secara statistik.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao* L.) meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, dan fenolik.
2. Efektivitas antiinflamasi ekstrak etanol biji kakao (*Theobroma cacao* L.) terbukti mampu menurunkan edema kaki mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karagenan. Dosis 300 mg/kgBB merupakan dosis paling efektif dengan persentase inhibisi edema tertinggi dari dosis 100 mg/kgBB dan dosis 200 mg/kgBB yang secara signifikan mendekati efektivitas natrium diklofenak sebagai kontrol positif.

B. Saran

Penelitian lanjutan perlu dilakukan dengan variasi dosis yang lebih luas serta uji toksisitas akut dan kronis untuk menentukan keamanan ekstrak biji kakao. Pengembangan formula sediaan farmasetika seperti krim, gel, atau salep dari ekstrak biji kakao perlu dipertimbangkan untuk aplikasi topikal pada inflamasi lokal.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti, R., Novelni, R., & Yulinda, I. (2020). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.) Dc) Sebagai Antihipertensi Terhadap Tikus Putih Jantan. *Journal Academi Pharmacy Prayoga*, 5(1), 1–10.
- Agus, C., Adriyanti, D. T., Syahbudin, A., Dan Basori, A. F. 2014. Tanaman Langka Indonesia. Edisi 2. Jogjakarta : UGM Press
- Akhmadi, C., Utami, W., & Annisaa, E. (2022). Narrative Review: Senyawa Fitokimia Dan Aktivitas Farmakologi *Family Basellaceae* Sebagai Obat Luka. *Journal Of Reaserch In Pharmacy*. Vol 2(2).2774-9967
- Akhyar, P. S. (2022). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). In *Skripsi*.
- Alda, N., Astuti, K. N., Jumrah, E., & Abubakar, A. N. F. (2025). Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Lotion Ekstrak Daun Lahuna (*Chromolaena odorata*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, 16(1), 31-39
- Amsia, M. H. S. (2020). Buah Nanas (*Ananas comosus* L.) sebagai Faktor Penurunan Resiko Inflamasi Kronis pada Penyakit Infeksi. *Medula*, 10, 365–369.
- Andriyono, S., Pratama, N. R., & Patmawati, P. (2022). Karakterisasi Karaginan Pada Rumput Laut Merah (*Chondrus Crispus*) Yang Di Ekstraksi Menggunakan Konsentrasi Kalium Hidroksida (Koh) Berbeda. *Jurnal Perikanan Unram*, 12(2), 128–137. <https://doi.org/10.29303/jp.v12i2.286>
- Arifuddin, M., & Bone, M. (2020). Skrining Fitokimia Dan Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Tumbuhan Antimalaria Asal Indonesia. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(3). <https://doi.org/10.25026/Js.k.V2i3.113>
- Awaliyah, V. Izzatul. (2019). Pola Peresepan Obat Anti-Inflamasi Nonsteroid Pada Pasien Rawat Jalan di Puskesmas Pondok Cabe Ilir Kota Tangerang Selatan Pada Bulan Januari-Maret 2019. In *Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Badriyah, L., & Fariyah, D. A. (2022). Analisis ekstraksi kulit bawang merah

- (*Allium cepa* L.) menggunakan metode maserasi. *Jurnal Sintesis*, Vol 3(1), 30–38.
- Berliani, N., Ramadhanti, N., Rahmi, N., & Atifah, Y. (2021). *The Effect Of Photoperiod On The Development Of Morphology And Reproductive Anatomy Of Male Mice (Mus Musculus)*. *Prosiding SEMNAS BIO 2021: Inovasi Riset Biologi Dalam Pendidikan Dan Pengembangan Sumber Daya Lokal*, 606–609. Universitas Negeri Padang.
- Bin, Y., Xiao, Y., Huang, D., Ma, Z., Liang, Y., Bai, J., Zhang, W., Liang, Q., Zhang, J., Zhong, X., & He, Z. (2023). Theophylline inhibits cigarette smoke-induced inflammation in skeletal muscle by upregulating HDAC2 expression and decreasing NF- κ B activation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 316(1), L197–L205. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00005.2018>
- Brahmatnio, A. S., Triyandi, R., Oktoba, Z., Andrifanie, F., & Iqbal, M. (2025). Literature review: Manfaat tradisional, kandungan fitokimia, aktivitas farmakologis, dan potensi pengembangan sediaan antibakteri dari tumbuhan kakao (*Theobroma cacao* L.). *Jurnal Praba*. Vol 3(2), 61-80.
- Busyairi, L., Ariasti, M., & Novitarini. (2024). Ekstraksi Etanol Daun Inggu (*Ruta Angustifolia* [L.] Pers) sebagai Analgesik dan Antiinflamasi dengan Metode Tail Flick dan Induksi Karagenan: *Jurnal Kolaboratif Sains*, 7(6), 1933–1941. <https://doi.org/10.56338/jks.v7i6.5394>
- Chatri M, Jumjunidang, Aini Z, Suryendra FD. (2022). Aktivitas Antifungi Ekstrak Daun *Melastoma malabathricum* terhadap *Fusarium oxysporum* dan *Sclerotium rolfsii* secara In Vitro. *Jurnal Ilmiah Pendidikan dan Pembelajaran*. Vol 10(3)
- Dayanti, E., Rachma, F. A., Saptawati, T., & Ovikariani, O. (2022). Penetapan parameter spesifik dan non spesifik ekstrak etanol biji buah trembesi (*Samanea saman*). *BENZENA Pharmaceutical Scientific Journal*, 1(02). <https://doi.org/10.31941/benzena.v1i2.239>
- Efendi, R., Tando, A., Dana, U., Charlos, L., & N, M. A. R. (2025). *Jurnal Flywheel*. 16(2), 21–25.

- Fakhruzy, Kasim, A., Asben, A., & Anwar, A. (2020). Review: Optimalisasi Metode Maserasi Untuk Ekstraksi Tanin Rendemen Tinggi. *MENARA Ilmu*, XIV(02), 38–41.
- Farhanandi, B. W., & Indah, N. K. (2022). Karakteristik morfologi dan anatomi tanaman kakao (*Theobroma cacao* L.) yang tumbuh pada ketinggian berbeda. *LenteraBio*, Vol 11(2), 310–325.
- Farmakope Herbal Indonesia. 2017. Edisi II. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Fauziah HS, Mulyanti D, Priani SE. (2023). Karakterisasi simplisia dan ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) sebagai alternatif bahan utama sediaan farmasi. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)*. Vol 9(2).
- Fazil, M., Suci, R. N., Allfiah, F., Alam, D. N., Angelia, G., & Situmeang, B. (2017). Analisis Senyawa Alkaloid Dan Flavonoid Dari Ekstrak Kitolod (*Isotoma longiflora*) Dan Uji Aktivitasnya Terhadap Bakteri Penyebab Karies Gigi. *Jurnal ITEKIMA*, 2(1), 73-83
- Febrianti, D. R., & Musiam, S. (2020). Aktivitas Anti-Inflamasi Eupatorium inulifolium dan Kalsium Karbonat Pada Tikus Jantan. *Jurnal Pharmascience*, 7(1), 92. <https://doi.org/10.20527/jps.v7i1.8078>
- Fitriyanti, Hikmah, N., & Astuti, K. I. (2020). Efek Antiinflamasi Infusa Bunga Asoka (*Ixora Coccinea* L.) Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(4), 355. <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.177>
- Fortunata, R., Permatasari, D. A. I., & Wardani, T. S. (2023). Uji aktivitas anti bakteri ekstrak etanol dan fraksi n-heksana, etil asetat, air dari kulit buah kakao (*Theobroma cacao* L.) terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 dengan metode difusi dan dilusi. *MEDIKA*, Vol 1(4), 84–102.
- Fратиwi N, Saranani S, Agastia G, Isrul M. (2022). Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dan pengaruhnya terhadap kadar interleukin 6 (IL-6) pada tikus jantan galur Wistar. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*. Vol 1(2):54–67.
- Handayani, R., Qamariah, N., & Bestary, Y. (2022). Formulation Of Hand Sanitizer Gel With Combination Of Aloe Vera (*Aloe Vera* L.) Extract And Noni Leaves

- (*Morinda Citrifolia* L.) Extract. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, Vol 8(3), 282–289.
- Hesturini, R. J., Pertiwi, K. K., Astari, M. N., & Febriana, A. A. (2022). Analgesic Test And Toxicity Of N-Hexana Fraction Trembesi Leaves (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr.) In Mice (*Mus Musculus* L.). *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 8(1), 32–41. <https://doi.org/10.31603/Pharmacy.V8i1.3867>
- Hidayah H, Fatmawati F, Khairunnisa J, Putri M. H. (2023). Aktivitas Triterpenoid Sebagai Senyawa Antikanker. *Innovative: Journal of Social Science Research*. Vol 3(2):10168-10183
- Hidayah N, Daniel, Marlina E. (2021). Aktivitas Ekstrak Metanol Daun Keledang (*Artocarpus lanceifolius* Roxb) Sebagai Antiinflamasi. *Prosiding Seminar Nasional*. UNMUL. 9786025094255.
- Hidayati, S., Oktavianti, F., Susanti, D. A., & Aini, Q. (2022). Aktivitas Antiinflamasi *In Vitro* Dan *In Vivo* Ekstrak Etanol Daun Mangga Arumanis (*Mangifera Indica* L.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(5), 488–494. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1195>
- Hidayatullah, M., Rahmatullah, A. N., & Perdana, D. (2023). Penetapan Kadar Fenolik Total Dan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk.). *Journal Of Pharmacopolium*, 6(2), 41–52.
- Hudan, S. H., & Praticia, V. M. (2022). Telaah Efek Farmakologi Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Del) Serta Senyawa Aktif Di Dalamnya. *Jurnal Riset Farmasi*, 2(1), 24–29. <https://doi.org/10.29313/Jrf.V2i1.700>
- Husniati H, Sari M. Y, Sari A. Kajian. (2021). Karakterisasi Senyawa Aktif Asam Klorogenat Dalam Kopi Robusta Sebagai Antioksidan. *Majalah Teknologi Agro Industri (Tegi)*. Vol 12(2).
- Imananta, F. P., & Sulistyaningsih. (2018). Artikel tinjauan: Penggunaan NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammation Drugs) menginduksi peningkatan tekanan darah pada pasien arthritis. *Farmaka*, Vol 16(1), 72–79.
- Inandar, S. K. (2023). Karakteristik Fisik, Kimia, Dan Sensoris Biji Kakao Criollo, Forastero, Dan Trinitario: Review. *Jurnal Penelitian Multidisiplin Ilmu*, Vol 2(3), 764–770.

- Khatimah, H. (2023). Pengaruh Pemberian Ekstrak Temu Putih (*Curcuma Zedoaria*) Dengan Dosis Bertingkat Terhadap Hepar Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Yang Diinduksi Aspirin. *Aleph*, 87(1,2), 149–200. <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/167638/341506>
- Khoirunnisa I, Sumiwi SA. (2019). Peran flavonoid pada berbagai aktivitas farmakologi. *Farmaka*. Vol 17(2):131–142.
- Khoerunisa, R., Fitrianiingsih, S. P., & Suwendar. (2022). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Tunggal Dan Kombinasi Daun Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Dan Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica* L.) Terhadap Mencit Swiss Webster Jantan. Prosiding Farmasi FMIPA Universitas Islam Bandung, Vol 2(1), 1–9.
- Knapsack Family. (2025). Knapsack Metabolomics Database. <Http://Www.Knapsackfamily.Com/>
- Kurniawati, A., Saputra, D. R., Cholid, Z., & Putra, H. K. (2020). Cacao seed (*Theobroma cacao* L.) extract gel effect on the neutrophil number after tooth extraction. *Odonto Dental Journal*, Vol 7(1), 60–68.
- Latipah, Miranti, R. M., & Mulyani, T. (2021). Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol Biji Petai (*Parkia Speciosa* Hassk) Terhadap Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan Yang Diinduksi Karagenin. *JIRK: Journal Of Innovation Research And Knowledge*, Vol 3(9), 1935–1944.
- Li, S., Du, Y., Chen, G., Mao, Y., Zhang, W., Kang, M., Zhu, S., & Wang, D. (2025). Protocatechuic acid attenuates inflammatory response in macrophage-like cells by targeting exportin-1. *Nutrients*, Vol 17(6), 1090. <https://doi.org/10.3390/nu17061090>
- Luliana, S., Susanti, R., & Agustina, E. (2017). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenan. *Traditional Medicine Journal*, 22(3), 199–205.
- Maarabia, H. Y., Tombuku, J. L., Datu, O. S., & Tulandi, S. S. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Akar Takokak (*Solanum Torvum* Swartz) Sebagai Antiinflamasi Pada Tikus Putih *Rattus Norvegicus*. *Majalah Infosains*, 2(1),

48–63.

- Madani N. U. Aktivitas Antimikroba Bunga Pisang (*Musa spp.*): Tinjauan Literatur Berbasis Senyawa Bioaktif. (2026). SAINTEKES. Vol 5(1):244-250. doi: 10.55681/saintekes.v1i1.xxx
- Maharani V. G. R. (2024). Isolasi dan Uji Antiinflamasi Senyawa Bioaktif Fraksi Etanol Daun Sungkai (*Peronema canescens Jack*) terhadap Paw Mencit (*Mus musculus*) Terinduksi Karagenan skripsi. Jambi: Universitas Jambi
- Ma'ruf, D., Hasbi, R. F. S., Wardani, H. A., & Karim, A. (2024). Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 70% Biji Kakao (*Theobroma Cacao L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Farmasi Pelamonia*, 4(2), 109–115.
- Maruwu, I. S., Rawar, E. A., & Kristiyani, A. (2023). Penetapan Kadar Flavonoid Total Dan Fenolik Total Serta Uji Penghambatan Denaturasi Protein Dalam Seduhan Teh Bunga Telang (*Clitoria Ternatea L.*). *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, Vol 27(2), 47–51.
- Medellada, A. M. P., & Palacio, M. M. D. (2022). Potensi Antibakteri Dan Antiinflamasi Dari *Theobroma Cacao* (Linn.) Buah Eksokarp Ekstrak Etanol. *Jurnal Studi Multidisiplin*, Vol 11(1), 1–16. <https://doi.org/10.62249/Jmds.2013.2422>
- Musdalipah, Yodha AWM, Setiawan MA, Tee SA, Reymon, Wulaisfan R, Arnas M, Siregar LW, Nurhikma E, Fauziah Y. (2023). Standarisasi ekstrak rimpang wundu watu (*Alpinia monopleura*) dan aktivitasnya sebagai antiinflamasi secara in vitro. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)*. Vol 9(2):501-513. doi:10.35311/jmpi.v9i2.414
- Mutiara, S. A, Damayanti E, Wardhana MF, Sukohar A. (2023). Potensi Beberapa Tumbuhan Sebagai Anti Inflamasi di Indonesia. *Innovative: Journal of Social Science Research*. Vol 3(2):10168-10183.
- Nasution, P. R. (2022). Uji efektivitasekstrak etanol daun suruhan (*Peperomia pellucida*) sebagai antiinflamasi. *Sains Medisina*, 1(1), 56–61.
- Nindia, L., Muhaimin, & Elisma. (2021). Aktivitas antiinflamasi resin jernang (*Daemonorops draco* (Willd.)) pada mencit putih. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol 8(2), 1–10.

- Nurani, L. H., Edityaningrum, C. A., Guntarti, A., & Zainab. (2024). Teknik Ekstraksi dan Analisis Kimia Tumbuhan Obat. In *UAD Press* (p. 112).
- Nuraskin, C. A., Reca, & Salfiyadi, T. (2022). Identifikasi Ekstrak Metanol Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.) Sebagai Bahan Dasar Pasta Gigi. *Jurnal Mutiara Kesehatan Masyarakat*, 7(2), 67–73. <https://doi.org/10.51544/jmkm.v7i2.3194>
- Nurlyta, S., Novia, W., Rahma, A. N., Sari, P. L., Dan Nurmala, S. (2025). Efektivitas Antiinflamasi Berbagai Daun Tanaman Secara In Vivo Dengan Induksi Karagenan. Bogor : Universitas Pakuan Bogor.
- Oktavia, F. D., & Sutoyo, S. (2021). Skrining Fitokimia, Kandungan Flavonoid Total, Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Tumbuhan Selaginella Doederleinii. *Jurnal Kimia Riset*, 6(2), 141–153.
- Pakaya D. A. P., Abdulkadir W. S, Aman L. O. (2025). Efektivitas ekstrak metanol rumput knop (*Hypitis capitata* Jacq.) sebagai agen anti-inflamasi: studi in vivo. *Jurnal kesehatan Pharmasi*. Vol 7(1).2820-3711
- Pradini N. K. V, Hardiana I, Rainingsih N. M. (2023.). Uji Ekstrak Etanol Bunga Kenanga (*Cananga odorata*) Terhadap Penurunan Edema Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Farmasi Kryonaut*. Vol 2(2). 2828-1624
- Pramitaningastuti, A. S., & Anggraeny, E. N. (2017). Uji efektivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa* L.) terhadap edema kaki tikus putih jantan galur wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Vol 13(1), 10–14.
- Prasetya., Z. D. (2024). Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica*) Sebagai Antiinflamasi Dalam Penyembuhan Luka Bakar Derajat Ii Pada Mencit. Skripsi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Prayogi, S., Kartono, T. H., Maulana, L. H., Saldi, M., & Amelia, Y. (2026). Potensi senyawa anti inflamasi dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada enzim COX-2 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, Vol 26(1), 17–27.
- Purwanti, N. D. (2021). Uji Antiinflamasi Dan Analgesik Ekstrak Etanol Daun Cabe Rawit (*Capsicum Frutescens* L.) Pada Mencit Dengan Metode Induksi Formalin. Skripsi. Jawa Timur: Universitas Dr. Soebandi

- Purwo et al. (2018). Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit. In *Airlangga University Press*.
- Puspanelli, D. A., Permana, D. A. S., & Tajudin, T. (2023). Kajian Aspek Farmakologi Kombinasi Tanaman Obat Indonesia Yang Digunakan Sebagai Terapi Antidiabetes. In : 1st UNNESCO (UNAIC National Conference) 2023 (Pp. 161–172).
- Putri, F. S., Arief, M. J., & Rusli, R. (2024). Uji Aktivitas Antiinflamasi Akut Ekstrak Etanol dan Ekstrak Air Daun Telang (*Clitoria ternatea* L.) dengan Induksi Karagenan. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 151–156. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.467>
- Rachmawati, S. S. T., Ahmad, A. R., & Handayani, S. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Biji Kakao (*Theobroma Cacao* L.) Dengan Menggunakan Metode DPPH. *Makassar Natural Product Journal*, Vol 1(4), 222–234.
- Rahayu, M. Y. (2024). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Rambusa (*Passiflora Foetida* L.) Sebagai Antiinflamasi Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Disusun. *Skripsi*.
- Rahmawati, R. P., Besan, E. J., & Saputri, A. M. (2023). Hubungan Rasionalitas Penggunaan Kortikosteroid Oral Terhadap Efek Samping Peningkatan Kadar Glukosa Darah Di Apotek Kanigoro Kabupaten Malang. *IJF (Indonesia Jurnal Farmasi)*, 8(1), 32–38. <https://doi.org/10.26751/ijf.v8i1.2438>
- Ramadhani, N., & Sumiwi, S. A. (2016). Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal Dari Flavonoid. *Farmaka*, 14(2), 111–123.
- Ramlah, S. (2016). Karakteristik mutu dan citarasa coklat kaya polifenol. *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*, Vol 11(2), 1–10
- Rinidar., Isa, M., & Armansyah, T. (2020). Pengantar Farmakologi Analgesik-Antipiretik-Anti Inflamasi. Cetakan Pertama. Syiah Kuala University: Syiah Kuliah University Press
- Rusmin. (2025). Pembuatan Dan Uji Mutu Fisik Sediaan Salep Kulit Dari Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma Cacao* L.). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, Vol 9(1), 32–40.

- Saadah SS. (2024). Profil senyawa metabolit sekunder ekstrak kulit pisang raja sereh (*Musa x paradisiaca* L.) Asal Kecamatan Balubur Limbangan. Karya Tulis Ilmiah. Garut: Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Karsa Husada Garut
- Sandhuitami, N. M. D., Fahleni, F., Miftahurrohman, N., Widhiyasari, N. K. A., Azalia, A., & Amalia, I. (2023). Enhanced wound healing effect of *Areca catechu* L. ointment via antibacterial activity and anti-inflammatory process at grade IIA burns in rats. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, Vol 12(3), 388–398.
- Setiani L.A, Moerfiah M, Yulianita Y. (2020). Uji Aktivitas Antiinflamasi Infusa Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol 17(1).2685-5062
- Shabira, A. R., Fadiah, L. H., & Umami, M. (2025). Analisis Senyawa Fitokimia Dari Ekstrak Maggot Black Soldier Fly (*Hermetia Illucens*). *Zoologi*, Vol 3(2), 51–63.
- Sholihah, A. A. (2022). Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Beluntas (*Pluchea Indica* L.) Dengan Induksi Karagenan 1%. *Skripsi*, 8.5.2017, 2003–2005.
- Sigalingging, H. A., Putri, S. H., & Iflah, T. (2021). Perubahan Fisik Dan Kimia Biji Kakao Selama Fermentasi. *Prosiding Teknologi Industri Pertanian Universitas Padjadjaran*, 1–8.
- Spada, F. P., Lazarini, J. G., Batista, P. S. (2023). Cocoa powder and fermented jackfruit seed flour: A comparative cell-based study on their potential antioxidant and anti-inflammatory activities after simulated gastrointestinal digestion. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(10), 4956–4965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36960787>
- Suhendriyo, Maulindah Y, Yulianto S. (2023). Studi Literatur Manfaat Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai Antimikroba. *Jurnal Jamu Kusuma*. Vol 3(1):15-21.
- Sukmawati, Wati, A., & Muflihunna, A. (2022). Uji Aktivitas Ekstrak Kombinasi Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan Kurma (*Phoenix dactylifera* L) sebagai Antiinflamasi Secara *In Vitro*. *Window of Health: Jurnal Kesehatan*,

5(2), 159-168.

- Suleman, I. F., Sulistijowati, R., Manteu, S. H., & Nento, W. R. (2022). Identifikasi Senyawa Saponin Dan Antioksidan Ekstrak Daun Lamun (*Thalassia hemprichii*). *Jambura Fish Processing Journal*, 4(2), 94–102. <https://doi.org/10.37905/jfpj.v4i2.15213>
- Susanti, F. A. D. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Sebagai Antiinflamasi Pada Edema Kaki Tikus Yang Diinduksi Karagenan. Skripsi, Universitas Dr. Soebandi
- Syamsul, E. S., Amanda, N. A., & Lestari, D. (2021). Perbandingan ekstrak lamur *Aquilaria malaccensis* dengan metode maserasi dan refluks. *Jurnal Kesehatan Samarinda*, Vol 8(2), 1–8.
- Syarif R. M. (2024). Penentuan Kadar Fenolik Total dan Aktivitas Antioksidan Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium Walp.*) Berdasarkan Jenis Pelarut dan Metode Ekstraksi [skripsi]. Bogor: Universitas Pakuan
- Tafonao, T. O. (2019). Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.)Swingle) dalam Sediaan Deodoran terhadap *Staphylococcus epidermis*. In *Skripsi*.
- Tasanif, S. R. S., Ahmad, A. R., & Handayani, S. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Biji Kakao (*Theobroma Cacao L.*) Dengan Menggunakan Metode DPPH. *Makassar Natural Product Journal*, Vol 1(4), 222–234.
- Wardana, I. M. W., Pramitha, D. A. I., Wibawa, A. A. C., & Sanjiwani, N. M. S. (2024). Penentuan jenis senyawa flavonoid pada isolat biji kakao (*Theobroma cacao L.*) dalam fraksi n-butanol dengan aktivitas antioksidan tertinggi menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. *Chimica et Natura Acta*, 12(2), 98–105. <https://doi.org/10.24198/cna.v12.n2.48577>
- Wardani, T. S. Farmakologi 1. Edisi 1. Yogyakarta: PUSTAKABARUPRESS
- Wibawa, A. A. C. (2021). Kapasitas Total Antioksidan Ekstrak Metanol Biji Kakao (*Theobroma cacao. L*) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Hydrogen: Jurnal Kependidikan Kimia*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.33394/hjkk.v9i1.3794>
- Wibowo, F. B., Tutik, & Amalia, P. (2024). Standardisasi Mutu Simplisia Kulit Bawang Merah (*Allium Cepa L.*). *Jurnal Ilmiah Farmasi Malahayati*, Vol 7(1),

1–7.

- Wibowo, A. F. (2023). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Pada Tikus Putih Galur Wistar Dengan Induksi Karagenan. Skripsi. Jember; Universitas Dr. Soebandi Jember.
- Wibowo, F. B., Tutik, & Amalia, P. (2023). Standarisasi mutu simplisia kulit bawang merah (*Allium cepa L.*). *Jurnal Farmasi Malahayati*, Vol 6(1), 1–7.
- Wijaya, A., & Noviana. (2022). Penetapan Kadar Air Simplisia Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum L.*) Berdasarkan Perbedaan Metode Pengeringan. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, Vol 4(2), 189–197.
- Yu, A., Sun, L., Chen, L., Wang, D., Li, Z., Wang, Y., Wang, Z., dan Lin, S. (2025). The biological functions of proanthocyanidin and its application in pig production. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1565501. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1565501>
- Yusnaweti. (2017). Pengaruh Pemberian Beberapa Dosis Nutrifarm AG Terhadap Pertumbuhan Tanaman Kakao (*Theobroma Cacao*). *Jurnal Pertanian Faperta UMSB*, 1(1), 43–49.
- Zahrah, A., Artameiva, N., Silpi, & Nurdin, S. (2026). Uji aktivitas ekstrak daun jeruk manis (*Citrus x aurantium L.*) sebagai antiinflamasi. *Jurnal Kesehatan dan Farmasi*, Vol 8(1), 1–7.
- Zheng, Q., Wang, T., Wang, S., Chen, Z., Jia, X., Yang, H., Chen, H., Sun, X., Wang, K., Zhang, L., dan Fu, F. (2025). The anti-inflammatory effects of saponins from natural herbs. *Pharmacology & Therapeutics*, 269, 108827. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2025.108827>
- Zikri, M. (2021). Pengaruh pemberian ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap jumlah anakan mencit (*Mus musculus*) Skripsi. Lampung; Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung.