

## **EFEK ANTI-INFLAMASI PEMBERIAN ORAL DAN TOPIKAL DAUN SIRIH MERAH DAN MINYAK KAYU MANIS**

### **ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF ORAL ADMINISTRATION AND TOPICAL APPLICATION OF RED BETEL LEAF AND CINNAMON OIL**

**Emelda<sup>1\*</sup>, Nurul Kusumawardani<sup>1</sup>, Ratih Devi Alfiana<sup>2</sup>, Milailatin Nispi<sup>1</sup>, Desi Saputri<sup>1</sup>, Moch.Saiful Bachri<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Prodi Sarjana (S1) Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata Jalan Brawijaya No.99, Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55183, Indonesia

<sup>2</sup>Prodi Diploma (D3) Kebidanan, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata Jalan Brawijaya No.99, Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55183, Indonesia

<sup>3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55183, Indonesia

\*Email Corresponding: [emelda@almaata.ac.id](mailto:emelda@almaata.ac.id)

**Submitted: 21 July 2022**

**Revised: 29 July 2022**

**Accepted: 18 August 2022**

#### **ABSTRAK**

Berbagai jenis tumbuhan herbal berkhasiat dapat berpotensi sebagai antiinflamasi, antara lain sirih merah dan kayu manis. Tujuan penelitian ini mengevaluasi efek antiinflamasi dari sediaan oral dan topikal sirih merah, minyak kayu manis dan kombinasinya. Rancangan dalam penelitian ini eksperimental laboratorium dengan *pretest and post-test with control group design*. Teknik sampling menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan melibatkan tikus jantan Galur Swiss yang terbagi menjadi enam kelompok (kontrol negatif, kontrol positif, minyak kayu manis tunggal, ekstrak sirih merah tunggal, dan dua kelompok kombinasi), diterapkan pada rute pemberian oral dan topikal (n=48). Analisis data menggunakan one-way ANOVA dan *post hoc least significant difference (LSD) test*. Penyembuhan inflamasi secara nyata lebih baik pada pemberian topikal kombinasi sirih merah (40%) dan minyak kayu manis (4 ml) dibandingkan kelompok lain (p<0,050) dengan *area under curve* (AUC) dan persen penghambatan inflamasi sebesar 59,36±11,29 mm.menit (31%). Di sisi lain, pada peradangan yang diinduksi karagenan secara oral daun sirih merah, minyak kayu manis, dan kombinasinya memiliki efek yang sama dibandingkan dengan kalium diklofenak dengan nilai AUC dan persentase penghambatan sebesar 94,62±3,38 mm.menit (21%). Pemberian oral dan topikal ekstrak sirih merah, minyak kayu manis, dan kombinasinya dapat menjadi agen antiinflamasi alami dalam membantu meredakan dan menyembuhkan inflamasi.

**Kata kunci :** antiinflamasi, daun sirih merah, gel, minyak kayu manis, oral, topikal.

#### **ABSTRACT**

Various kinds of plants are used as an anti-inflammatory, including red betel and cinnamon. This study aims to evaluate the anti-inflammatory effect of an oral and topical preparation of red betel, cinnamon oil, and their combination. This research is a laboratory experimental study featuring *pretest and posttest with a control groups design*. The completely randomized design (CRD) unidirectional pattern technique involved Swiss male mice with six groups (negative control, diclofenac, cinnamon oil, red betel extract, and two groups treated with

their combination), applied to the route of oral and topical application (n=48). The data were analyzed using one-way ANOVA with a post hoc LSD test. Healing of inflammation was significantly better in topical administration of a combination of red betel (40%) and cinnamon oil (4ml) compared to other groups ( $p < 0.050$ ) with AUC and the percentage inhibition inflammatory is  $59.36 \pm 11.29$  mm. minute (31%). In carrageenan-induced inflammation, orally administered single and their combination has a similar effect as compared to diclofenac potassium. The best AUC and percentage inhibitory are red betel extract with values of  $94.62 \pm 3.38$  mm. minute (21%). It can be concluded the oral administration and topical application of red betel extract, and cinnamon oil, and their combination promote inflammatory relief and can be used as an alternative natural anti-inflammatory agent.

**Keywords:** anti-inflammatory, Cinnamon oil, oral route, Red betel leaf, topical gel.

## PENDAHULUAN

Anti Inflamasi Steroid dan Non-steroid (AINS) diindikasikan untuk mengatasi inflamasi dan nyeri baik secara oral maupun topikal. Namun penggunaan yang berkepanjangan dapat mengakibatkan efek samping seperti tukak lambung, gangguan fungsi ginjal dan gangguan hormon (Manson *et al.*, 2009). Selain itu penggunaan obat anti inflamasi apabila dikonsumsi dalam jangka waktu panjang dapat menurunkan fungsi organ tubuh seperti ginjal, hati, organ pencernaan dan juga kardi toksik. Alternatif pengobatan sebagai upaya untuk menurunkan risiko kejadian efek samping obat tersebut dapat menggunakan *herbal medicine* sebagai terapi baik secara oral maupun topikal. *Herbal medicine* mempunyai kelebihan dengan efek samping minimal dan efek terapeutik yang bersifat konstruktif (Khotimah & Muhtadi, 2016). Beberapa herbal yang dapat digunakan untuk anti inflamasi diantaranya adalah kunyit, kencur, tapak liman, ubi jalar ungu, daun suji, jambu mete dan juga jinten hitam (Khotimah & Muhtadi, 2016).

Dua contoh terapi *Herbal medicine* yang dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi adalah sirih merah dan kayu manis. Kayu manis memiliki efek farmakologi seperti antimikroba, analgesik, antioksidan, antikardiovaskular, antiinflamasi, antifungal, antidiabetes, antikanker, antiulser, antihipertensi, antikolesterol, dan analgesik yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat dunia (Wang *et al.*, 2020). Tanaman ini mengandung berbagai senyawa kimia seperti cinnamaldehyde, cinnzeylanine, cinzeylanole, eugenol, arabinoxylan, 2-benzoxycinnamaldehyde, dan 2-hydroxycinnamaldehyde (Alizadeh Behbahani *et al.*, 2020). Sedangkan kandungan cinnamaldehyde dalam minyak kayu manis (Cinnamon Oil) adalah sekitar 75% (Widiyanto, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh (Han & Parker, 2017). menunjukkan bahwa minyak esensial yang terdapat pada kayu manis dapat memodulasi ekspresi gen secara global dan merubah jalur signaling yang penting pada proses inflamasi dan mempercepat perbaikan jaringan yang mengalami inflamasi (Han & Parker, 2017).

Tanaman lain yang dapat memberikan efek antiinflamasi adalah sirih merah. Sirih merah mengandung senyawa fitokimia seperti minyak atsiri, saponin, alkaloid, tanin, dan flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan, antikanker, antidiabetik, antiobesitas, dan antiinflamasi (Li *et al.*, 2019). Minyak atsiri dengan kandungan triterpene dan terpenoid dari sirih merah berperan penting dalam efek analgetik dan antiinflamasi (Suri *et al.*, 2021). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Fitriyani *et al.*, 2015). menunjukkan ekstrak metanol daun sirih merah dengan dosis 50 mg/kgBB mampu mengurangi terjadinya reaksi inflamasi pada hewan uji tikus yang diinduksi karagenin (Fitriyani *et al.*, 2015).

Berdasarkan penjelasan diatas, kedua tanaman tersebut akan diuji khasiatnya sebagai antiinflamasi baik pemberian secara oral maupun aplikasinya secara topikal dalam bentuk sediaan tunggal dan kombinasi. Diharapkan kombinasi dari minyak kayu manis dan daun sirih merah dengan dosis kecil dapat menghasilkan efek antiinflamasi yang sinergis sebagai suatu sediaan polih herbal.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sarung tangan, masker, neraca analitik, toples kaca, bejana maserasi, corong buchner, *waterbath*, cawan petri, batang pengaduk, *beaker glass*, gelas ukur, blender, spuit injeksi subplantar, kandang mencit, timbangan hewan, alat cukur, *stopwatch*, tabung reaksi, lumpang dan stamper, jangka sorong manual, pipet tetes, tabung reaksi, label, aluminium foil, kain flannel, dan tisu. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak kayu manis yang diperoleh dari Rumah Atsiri Indonesia, simplisia daun sirih merah yang diperoleh dari pasar tradisional di daerah Yogyakarta, etanol 70%, aquadest, *cataflam fast*, topikal natrium diklofenak, basis gel, NaCl fisiologis, karagenin 1%, CMC-Na 0,5%, hewan yang digunakan adalah mencit jantan dengan berat 20-30 g sebanyak 48 ekor yang terbagi menjadi dua kelompok besar pemberian oral dan topikal, masing-masing kelompok sebanyak 24 ekor mencit.

### Prosedur Penelitian

#### Pembuatan ekstraksi daun sirih merah.

Ekstraksi daun sirih merah dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Simplisia daun sirih merah yang akan digunakan dibersihkan terlebih dahulu kemudian dihaluskan menggunakan blender, kemudian di ekstraksi dengan menimbang 1 Kg serbuk daun sirih merah dengan 10 L etanol. Wadah ekstraksi ditutup rapat dan direndam selama 24 jam, kemudian disaring dan diuapkan menggunakan rotaryevaporator hingga diperoleh ekstrak yang kental.

#### Formulasi basis gel untuk aplikasi topikal.

Basis gel mengandung *Hydroxy-propyl-methylcellulose* (HPMC), propilen glikol, Methyl paraben dan aquadest. HPMC dilarutkan dalam akuades kemudian didiamkan selama 24 jam sampai mengembang hingga terbentuk massa gel. Metil paraben yang sudah dilarutkan dalam sedikit etanol ditambahkan kemudian dimasukkan ekstrak daun sirih merah dan minyak kayu manis. Selanjutnya propilen glikol ditambahkan sedikit demi sedikit. Terakhir akuades ditambahkan hingga membentuk massa gel yang homogen (Nurvianty *et al.*, 2018).

#### Formulasi sediaan untuk aplikasi oral.

Formulasi untuk perlakuan secara oral adalah dengan memberikan langsung ekstrak ataupun minyak tanpa pembuatan sediaan.

#### Pengujian aktivitas anti-inflamasi.

Mencit jantan Galur Swiss (20-30 gram) dengan umur 2-3 bulan (24 ekor untuk pemberian oral dan 24 ekor untuk pemberian topikal) yang telah diaklimatisasi dan dipuasakan selama 18 jam dibagi menjadi 6 kelompok dan dipilih secara acak. Masing-masing kelompok terdiri atas 4 ekor mencit. Sebelum perlakuan, tebal kaki dasar ( $V_0$ ) diukur dengan menggunakan jangka sorong. Perlakuan untuk pemberian oral yang diberikan pada masing-masing kelompok adalah:

- Kelompok I: Kontrol pelarut suspensi CMC-Na 5%
- Kelompok II: Kontrol positif suspensi obat kalium diklofenak
- Kelompok III: Minyak kayu manis dengan dosis 320 mg/kgBB
- Kelompok IV: Ekstrak sirih merah dengan dosis 864 mg/kgBB
- Kelompok V: Kombinasi ekstrak sirih merah dan minyak kayu manis (2:1)
- Kelompok VI: Kombinasi ekstrak sirih merah dan minyak kayu manis (1:2)

Sedangkan untuk *topical application* yang diberikan pada masing-masing kelompok adalah:

- Kelompok I: Kontrol basis gel
- Kelompok II: Kontrol positif basis gel mengandung *Diclofenac sodium*
- Kelompok III: basis gel mengandung minyak kayu manis (2 ml)

- Kelompok IV: basis gel mengandung ekstrak sirih merah (20%)
- Kelompok V: Kombinasi ekstrak sirih merah (20%) dan minyak kayu manis (2 ml)
- Kelompok VI: Kombinasi ekstrak sirih merah (40%) dan minyak kayu manis (4 ml)

Kemudian setelah 30 menit, masing-masing mencit diinduksi caragenin 1% dengan dosis 25 mg/kgbb untuk memberikan efek inflamasi. Volume telapak kaki mencit diukur selama 6 jam yaitu pada waktu 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 dan 360 menit yang dinyatakan sebagai tebal kaki akhir ( $V_t$ ) yang kemudian digunakan untuk menghitung AUC dan persen (%) penghambatan inflamasi. Persen penghambatan inflamasi dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut :

$$AUC_{0-x} = \left( \frac{C_1 - C_0}{2} \times t_1 - t_0 \right) + \left( \frac{C_2 - C_1}{2} \times t_2 - t_0 \right) + \dots + \left( \frac{C_n - C_{n-1}}{2} \times t_n - t_{n-1} \right)$$

$$\text{Persen (\%) Penghambatan Inflamasi} = \frac{AUC(0-x)_0 - AUC(0-x)_n}{AUC(0-x)_0} \times 100\%$$

Keterangan :

$AUC_{0-x}$  : *Area under curve* dari ketebalan (udem) telapak kaki mencit dari menit ke-0 sampai menit ke-360

$C_n - C_{n-1}$  : Besarnya tebal udem dari menit ke-0 sampai menit ke-360

$t_n - t_{n-1}$  : Lamanya waktu pengukuran mulai dari menit ke-0 sampai menit ke-360

$AUC_{(0-x)_0}$  : Nilai rata-rata AUC kelompok kontrol negatif (mm.menit)

$AUC_{(0-x)_n}$  : Nilai rata-rata AUC kelompok perlakuan yang diberikan bahan uji dengan dosis n

### Analisis data

Analisis data menggunakan *One way ANOVA* dilanjutkan dengan *post hoc least significant difference* (LSD) untuk melihat perbedaan rerata AUC dengan kelompok perlakuan. Persen penghambatan inflamasi dianalisis dengan metode deskriptif berupa grafik.

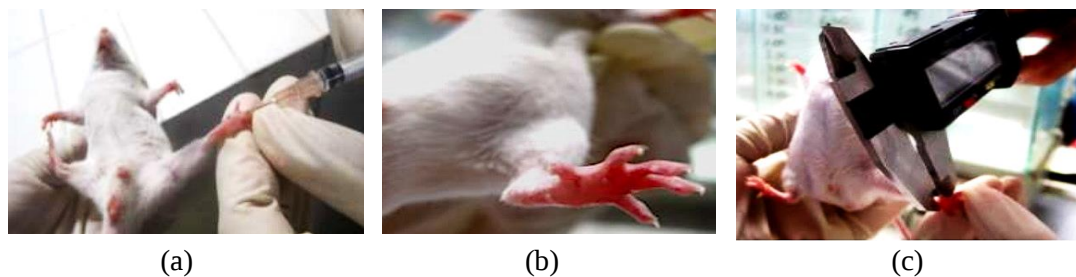
### Etik Penelitian

Seluruh protokol pengujian telah disetujui dan dipantau oleh Komite etik Universitas Alma Ata, Yogyakarta, Indonesia (No. KE/AA/VI/ 10150/EC/2020). Penelitian dilaksanakan di laboratorium Fakultas Ilmu-Ilmu UAA.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

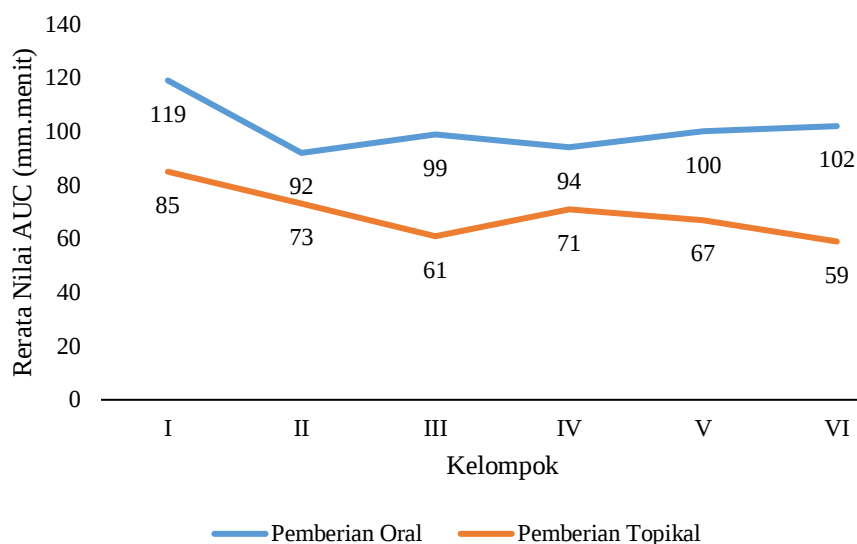
Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui efek antiinflamasi ekstrak etanol daun sirih merah, minyak kayu manis, dan kombinasi keduanya dengan pemberian secara oral maupun aplikasinya secara topikal. Pengukuran volume udem pada telapak kaki mencit dilakukan setiap 15 menit selama 6 jam. Pengujian aktivitas anti inflamasi berdasarkan pada besarnya persentase radang yang dapat dihambat oleh sediaan yang akan diuji. Aktivitas anti inflamasi pada penelitian ini menggunakan metode Winter yaitu pengamatan agen anti inflamasi dengan melihat kemampuan suatu senyawa dalam mengurangi induksi radang/edema lokal pada telapak kaki hewan uji dengan injeksi induktor radang (Sriarumtias *et al.*, 2020).

Parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah adanya penurunan nilai AUC (*Area Under Curve*) yang dilihat dari penurunan tebal udem kaki mencit yang terinduksi karagenin 1% dan persentase penghambatan inflamasi. Hasil induksi kaki mencit dengan menggunakan karagenin 1% dapat dilihat pada Gambar 1. Rerata nilai AUC, Gambar 2 menggambarkan perbedaan pemberian secara oral dan topikal dalam memberikan efek antiinflamasi. Sedangkan pada Tabel I dan Tabel II menyajikan perbedaan rerata nilai AUC antar kelompok dengan menggunakan uji *One-way ANOVA*.



**Gambar 1.** Uji Anti inflamasi (a) Penyuntikan karagenin 1% pada kaki mencit; (b) Kaki mencit setelah induksi karagenin 1% ; (c) Pengukuran udem dengan menggunakan jangka sorong

Aktivitas antiinflamasi suatu sediaan uji dinyatakan dengan persentase penghambatan inflamasi rata-rata yang diberikan oleh tiap kelompok perlakuan secara oral dan topikal dapat dilihat pada Gambar 3 dan Gambar 4. Berdasarkan hasil analisis *one-way Anova* rerata nilai AUC dari masing-masing kelompok perlakuan secara oral (kontrol negatif, kontrol positif, pemberian tunggal dan kombinasi) menunjukkan adanya perbedaan bermakna setidaknya lebih dari dua kelompok penelitian dengan probabilitas ( $p < 0,05$ ) (Tabel I). Rerata nilai AUC terendah dimiliki oleh kelompok IV kemudian dilanjutkan dengan kelompok II, III, V dan VI.



**Gambar 2.** Grafik perbedaan nilai rerata AUC pemberian oral dan topikal ekstrak sirih merah, kayu manis, dan kombinasi keduanya

**Tabel I.** Rerata nilai AUC (mm.menit) pemberian peroral

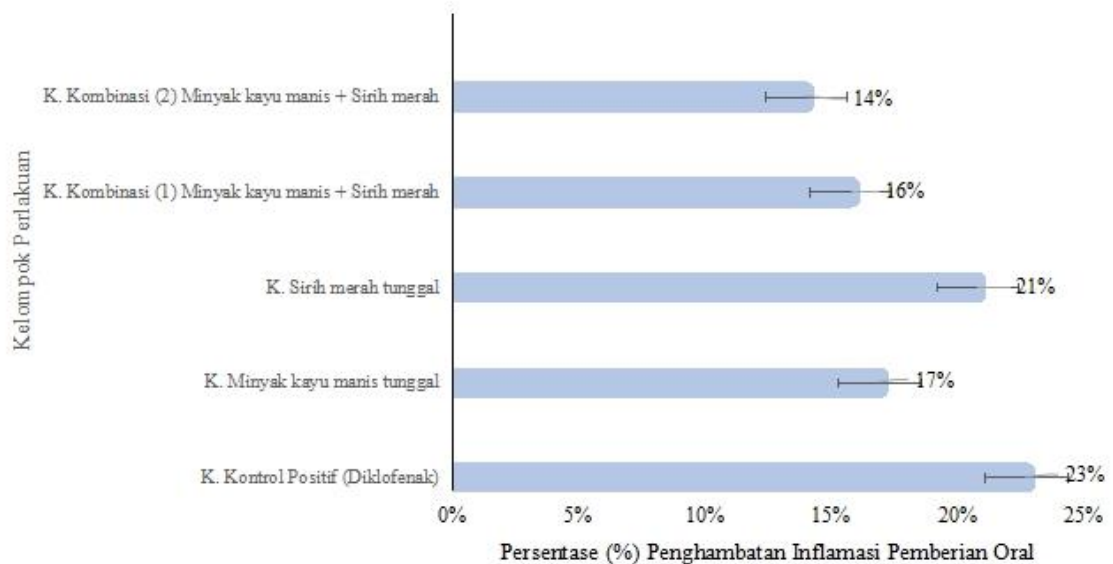
| Kelompok | $\bar{X} \pm SE AUC_{0-360}$<br>(mm.menit) | AUC <sub>0-360</sub> (mm.menit) |          | Nilai p<br>One-way<br>ANOVA |
|----------|--------------------------------------------|---------------------------------|----------|-----------------------------|
|          |                                            | Minimal                         | Maksimal |                             |
| I        | 119,42±3,07                                | 111,00                          | 124,55   | p<0,001*                    |
| II       | 92,31±3,06                                 | 83,25                           | 96,68    |                             |
| III      | 99,23±3,44                                 | 90,83                           | 105,15   |                             |
| IV       | 94,62±3,38                                 | 86,25                           | 101,25   |                             |
| V        | 100,58±2,58                                | 95,33                           | 107,63   |                             |
| VI       | 102,72±4,64                                | 88,95                           | 108,83   |                             |

**Keterangan:**  $\bar{X}$ =nilai rerata; AUC=area under curve (mm.menit);\*menunjukkan adanya perbedaan rerata nilai AUC<sub>0-360</sub> yang bermakna setidaknya lebih dari dua kelompok penelitian dengan uji *One-way* ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95% ( $p<0,050$ ).

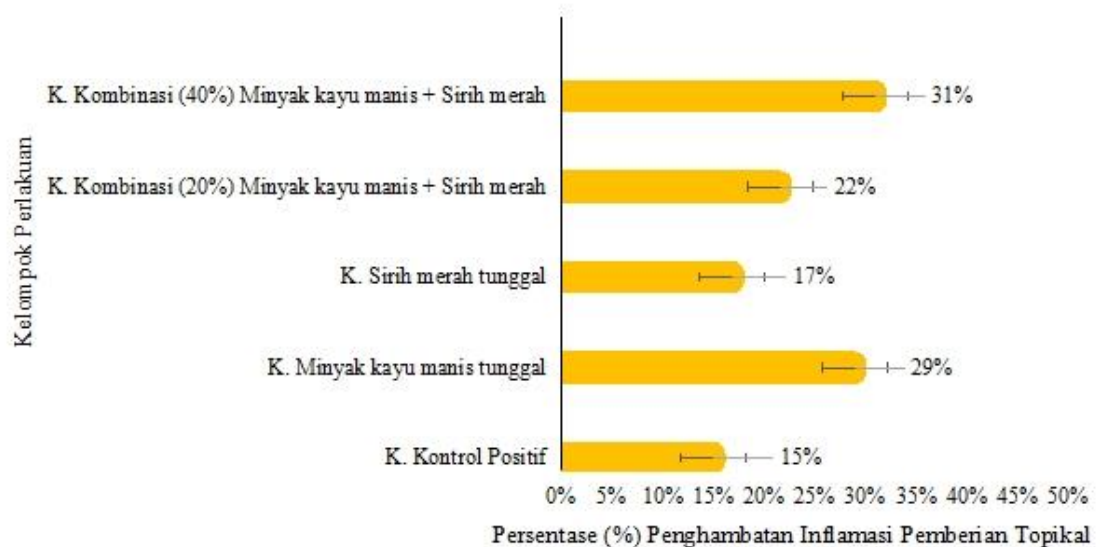
**Tabel II. Rerata nilai AUC (mm.menit) pemberian topikal**

| Kelompok | $\bar{X} \pm SE$ AUC <sub>0-360</sub><br>(mm.menit) | AUC <sub>0-360</sub> (mm.menit) |          | Nilai p<br>One way<br>ANOVA |
|----------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|----------|-----------------------------|
|          |                                                     | Minimal                         | Maksimal |                             |
| I        | 85,88 $\pm$ 7,53                                    | 75,00                           | 108,00   | p<0,024*                    |
| II       | 73,05 $\pm$ 4,77                                    | 83,25                           | 96,68    |                             |
| III      | 61,08 $\pm$ 5,88                                    | 55,30                           | 64,50    |                             |
| IV       | 71,44 $\pm$ 3,38                                    | 60,00                           | 87,00    |                             |
| V        | 67,38 $\pm$ 3,48                                    | 61,00                           | 76,50    |                             |
| VI       | 59,36 $\pm$ 5,64                                    | 43,20                           | 67,50    |                             |

**Keterangan:**  $\bar{X}$ =nilai rerata; AUC=area under curve (mm.menit);\*menunjukkan adanya perbedaan rerata nilai AUC<sub>0-360</sub> yang bermakna setidaknya lebih dari dua kelompok penelitian dengan uji *One-way* ANOVA dengan tingkat kepercayaan 95% ( $p<0,050$ ).



**Gambar 3. Persentase (%) penghambatan inflamasi pemberian oral**



**Gambar 4. Persentase (%) penghambatan inflamasi pemberian topikal**

Pengamatan pada [Tabel I](#) menunjukkan bahwa pemberian secara tunggal maupun kombinasi memiliki kemampuan menurunkan tebal udem jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (I). Pengujian kemudian dilanjutkan dengan *post hoc* LSD untuk membandingkan perbedaan selisih nilai AUC<sub>0-360</sub> (mm.menit) dari waktu ke waktu. Analisis *post hoc* LSD menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kontrol negatif dengan kelompok perlakuan (kontrol positif, tunggal dan kombinasi) ([Supplementary I](#)). Sedangkan pada kelompok kontrol positif, tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok perlakuan baik tunggal maupun kombinasi ([Tabel I](#)).

Kontrol positif berupa diklofenak yang merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) termasuk dalam kelas asam fenilasetat dengan efek farmakologis sebagai antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik ([Gan, 2010](#)). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kalium diklofenak secara oral dan natrium diklofenak adekuat dalam menurunkan edema pada hewan uji. Diklofenak bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) secara reversibel pada kedua isoformnya, COX-1 dan COX-2, dengan potensi yang lebih besar pada COX-1 dibandingkan penghambatannya pada COX-2 *enzym*. COX-2 *enzym* yang diinduksi dan meningkat selama proses inflamasi terjadi ([Gan, 2010](#)) ([Qureshi & Dua, 2021](#)). Selain itu COX-2 *enzym* dijumpai pula pada otak, ginjal, tulang, dan sistem reproduksi wanita. Penghambatan mediator inflamasi tersebut pada lokasi cedera akan menyebabkan penurunan rasa nyeri dan peradangan.

Pemilihan diklofenak sebagai antiinflamasi dalam penelitian ini didasarkan pada hasil penelitian oleh ([Gazal & Al-Samadani, 2017](#)) yang menunjukkan bahwa kalium diklofenak lebih efektif dibandingkan parasetamol dan ibu profen untuk mengurangi nyeri terutama pasca operasi pada tingkat akut hingga sedang ([Gazal & Al-Samadani, 2017](#)) ([Darvish et al., 2020](#)). Perbedaan natrium dan kalium diklofenak adalah kelarutannya di dalam air. Kalium diklofenak lebih larut dalam air daripada natrium diklofenak, sehingga efek farmakologi yang ditimbulkan onsetnya lebih cepat dibandingkan natrium diklofenak ([Perry et al., 2014](#)). Di luar dari efektifitas sebagai antiinflamasi, penggunaan jangka panjang dan usia lansia (>65 tahun) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular pada penggunaan NSAID, terutama NSAID selektif COX-2 yaitu peningkatan risiko terjadinya infark miokard dibandingkan pada pasien yang tidak menerimanya ([European Medicines Agency, 2013](#)) ([Schmidt et al., 2018](#)).

Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian oral ekstrak sirih merah dan minyak kayu manis baik diberikan secara tunggal ataupun kombinasi menunjukkan hasil yang

berbeda tidak bermakna dibandingkan dengan pemberian oral kalium diklofenak ([Tabel I](#)). Hal tersebut menunjukkan bahwa baik kelompok perlakuan tunggal maupun kombinasi antara ekstrak sirih merah dan minyak kayu manis memiliki kemampuan menurunkan udem yang sama dengan kontrol positif. Berdasarkan analisis deskriptif penghambatan anti inflamasi ([Gambar 3](#)) menunjukkan bahwa persentase penghambatan inflamasi tertinggi adalah kontrol positif kemudian diikuti dengan sirih merah tunggal, kayu manis tunggal, dan kombinasi. Pada [Gambar 3](#) dapat terlihat ekstrak sirih merah tunggal memiliki kemampuan menghambat inflamasi yang berbeda tidak signifikan dengan kelompok kontrol positif. Pemberian oral secara tunggal baik minyak kayu manis maupun ekstrak etanol daun sirih merah memiliki kemampuan penghambatan inflamasi yang lebih besar dibandingkan kombinasi. Namun berbeda hasil tersebut masih berbeda tidak signifikan. Kemampuan penghambatan yang lebih besar pada tunggal dimungkinkan karena adanya efek antagonis antara dua komponen herbal. Efek antagonis ini dapat dikaitkan dengan aktivitas antioksidan dari senyawa fitokimia kedua tanaman tersebut. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun sirih merah yang bertindak sebagai antioksidan memiliki kemungkinan untuk menghambat proses regenerasi senyawa antioksidan yang terkandung dalam minyak kayu manis ([Chen et al., 2022](#)).

Rerata nilai AUC pada aplikasi secara topikal menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan memiliki kemampuan menurunkan tebal udem pada kaki mencit dengan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ([Supplementary II](#)). Nilai AUC terendah dimiliki oleh kelompok kombinasi (VI dan V) diikuti dengan kelompok tunggal (III dan IV). Berdasarkan analisis post hoc LSD, selisih nilai  $AUC_{0-360}$  (mm.menit) menunjukkan bahwa setiap kelompok perlakuan baik tunggal maupun kombinasi memiliki perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif (I) dan perbedaan yang tidak bermakna dibandingkan dengan kontrol positif (II) yang berarti kelompok perlakuan memiliki kemampuan menurunkan tebal udem sama dengan kontrol positif ([Tabel II](#)).

Hasil analisis deskriptif persen penghambatan inflamasi secara topikal menunjukkan bahwa kelompok kombinasi II (VI) memiliki penghambatan inflamasi tertinggi, dilanjutkan oleh kelompok kayu manis tunggal (III), kombinasi I (V), sirih merah tunggal (III) dan kontrol positif (II). Persentase penghambatan inflamasi kelompok kombinasi II (VI) memiliki kemampuan yang lebih baik dan berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. ([Tabel II](#) dan [Gambar 4](#)). Hal ini menggambarkan bahwa ekstrak etanol, minyak kayu manis dan kombinasinya baik diberikan secara oral maupun topikal dapat menghambat persentase inflamasi dengan kekuatan yang sama dengan kelompok kontrol positif, dimana kontrol positif yang digunakan adalah golongan anti inflamasi non steroid. Aplikasi secara topikal menunjukkan adanya efek yang sinergis antara kedua jenis tanaman ini. Hal itu terbukti dengan adanya penurunan AUC yang cukup besar dan peningkatan persentase penghambatan inflamasi yang besar jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Efek sinergis yang ditimbulkan oleh kedua tanaman ini juga berkaitan dengan senyawa kimia yang terkandung di dalamnya. Namun pada pemberian secara oral, kedua tanaman ini akan lebih baik sebagai anti inflamasi jika diberikan secara tunggal.

Melalui skrining virtual menggunakan molekuler *docking*, senyawa apigenin yang terkandung di dalam sirih merah diketahui memiliki potensi sebagai anti inflamasi ([Maslikah et al., 2019](#)). Apigenin merupakan senyawa flavonoid yang telah diketahui dapat bertindak sebagai anti inflamasi dengan menekan fosforilasi p65 pada makrofag dan juga mengurangi ekspresi dari siklooksigenasi-2 (COX-2) dan nitrit oxide pada makrofag tikus ([Ginwala et al., 2019](#)). Tanaman ini juga dapat menurunkan udem pada kaki mencit yang diinduksi rheumatoid arthritis ([Savitri et al., 2020](#)).

Begitu pula dengan minyak kayu manis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh ([Budiastuti, Sukardiman, et al., 2021](#)), menunjukkan bahwa minyak esensial kayu manis memiliki potensi sebagai anti inflamasi dengan menurunkan jumlah sel inflamasi dan TNF- $\alpha$  ([Budiastuti, Nurcholida, et al., 2021](#)). Senyawa yang berperan dalam minyak kayu manis salah satu nya adalah senyawa sinamaldehida yaitu E-Cinnamaldehyde dan O-Methoxycinnamaldehyde. Senyawa ini mampu menekan produksi dari sitokin pro inflamasi ([Gunawardena et al., 2015](#)).

Selain itu, kandungan antioksidan dari kayu manis dan daun sirih merah akan bersinegi sebagai antiinflamasi (Brodowska *et al.*, 2016) (Rahardjo *et al.*, 2018). Selain memiliki aktivitas antioksidan, senyawa flavonoid dan fenolik juga berperan efektif sebagai faktor antiinflamasi. Potensi antioksidan kayu manis dikaitkan dengan kandungan senyawa flavonoid, sedangkan minyak esensial dalam kayu manis, termasuk cinnamaldehyde, eugenol, dan linalool, telah diselidiki memiliki efektifitas terhadap proses nitrosasi yang diinduksi peroksinitrit dan peroksidasi lipid dalam proses inflamasi (Shahid *et al.*, 2018). Produksi radikal bebas pada kerusakan jaringan akibat cedera dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan antioksidan alami ataupun endogen dalam mengatasi peningkatan radikal bebas (Arulselvan *et al.*, 2016). Senyawa antioksidan merupakan senyawa yang mampu menetralkan atau menstabilkan radikal bebas (National Institutes of Health, 2021). Oleh karena itu, berbagai kandungan dalam ekstrak bioaktif tanaman obat dan konstituen aktifnya yang teridentifikasi dari minyak kayu manis dan sirih merah tersebut menunjukkan sifat farmakologis obat terhadap antioksidan dalam sirih merah dan kayu manis, sehingga menjadi penunjang temuan terhadap efektifitasnya dalam mengatasi inflamasi.

Hasil penelitian ini menjadi salah satu upaya untuk meningkatkan produk sediaan kefarmasian dengan pemanfaatan tumbuhan herbal berkhasiat yang dapat dimanfaatkan di kalangan masyarakat. WHO memperkirakan bahwa 80% penduduk dunia menggunakan obat tradisional untuk kebutuhan perawatan kesehatan primer (Woo *et al.*, 2012). Penggabungan senyawa antioksidan yang diperoleh dari tumbuhan alami dapat menjadi solusi yang tepat untuk mencegah dan mengatasi penyakit yang disebabkan dengan peningkatan stress oksidatif (Taberkhani *et al.*, 2020), tidak hanya inflamasi akut-kronis namun kondisi lain seperti penyakit degenerative antara lain penyakit kardiovaskular, stroke, dan kanker.

## KESIMPULAN

Pemberian secara oral dan aplikasi secara topikal ekstrak etanol daun sirih merah, minyak kayu manis dan kombinasi keduanya memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alizadeh Behbahani, B., Falah, F., Lavi Arab, F., Vasiee, M., & Tabatabaee Yazdi, F. (2020). Chemical Composition and Antioxidant, Antimicrobial, and Antiproliferative Activities of *Cinnamomum zeylanicum* Bark Essential Oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5190603>
- Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>
- Brodowska, K. M., Brodowska, A. J., Śmigielski, K., & Łodyga-chruścińska, E. (2016). Antioxidant profile of essential oils and extracts of cinnamon bark (*Cinnamomum cassia*). *European Journal of Biological Research*, 6(4), 310–316. <https://doi.org/10.5281/zenodo.197200>
- Budiastuti, Nurcholida, R. D., Primaharinastiti, R., & Sukardiman. (2021). Anti-inflammatory activity of cinnamon bark oil (*cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) blume from lombok timur indonesia. *Pharmacognosy Journal*, 13(4), 1005–1013. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.130>
- Chen, X., Li, H., Zhang, B., & Deng, Z. (2022). The synergistic and antagonistic antioxidant interactions of dietary phytochemical combinations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(20). <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1888693>
- Darvish, S., Shirdel, F., & Shahrbaf, M. A. (2020). Comparison of the effect of oral Diclofenac potassium (Cata - flam) with Diclofenac sodium suppository on postoperative cesarean section pain; a randomized clinical trial. 2(3), 9–12. <https://doi.org/10.22037/smsj.v2i3.30742>
- European Medicines Agency. (2013). New safety advice for diclofenac. EMA/592685/2013. 44(September), 2–5.
- Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S., & Nuri, N. (2015). Anti-Inflammatory Activity Of

- Piper crocatum Ruiz & Pav. Leaves Metanolic Extracts In Rats. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 34–42. <https://doi.org/10.22146/TRADMEDJ.8020>
- Gan, T. J. (2010). Diclofenac: An update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*, 26(7), 1715–1731. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.486301>
- Gazal, G., & Al-Samadani, K. H. (2017). Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. *Saudi Medical Journal*, 38(3), 284–291. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.3.16023>
- Ginwala, R., Bhavsar, R., Chigbu, D. G. I., Jain, P., & Khan, Z. K. (2019). Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants* 2019, Vol. 8, Page 35, 8(2), 35. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX8020035>
- Gunawardena, D., Karunaweera, N., Lee, S., Van Der Kooy, F., Harman, D. G., Raju, R., Bennett, L., Gyengesi, E., Sucher, N. J., & Münch, G. (2015). Anti-inflammatory activity of cinnamon (*C. zeylanicum* and *C. cassia*) extracts - Identification of E-cinnamaldehyde and o-methoxy cinnamaldehyde as the most potent bioactive compounds. *Food and Function*, 6(3), 910–919. <https://doi.org/10.1039/c4fo00680a>
- Han, X., & Parker, T. L. (2017). *Antiinflammatory Activity of Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) Bark Essential Oil in a Human Skin Disease Model*. <https://doi.org/10.1002/ptr.5822>
- Khotimah, S. N., & Muhtadi, A. (2016). Beberapa Tumbuhan Yang Mengandung Senyawa Aktif Anti Inflamasi. *Farmaka*, 14(2), 28–40. <https://doi.org/10.24198/JF.V14I2.10806.G5150>
- Li, H. X., Widowati, W., Azis, R., Yang, S. Y., Kim, Y. H., & Li, W. (2019). Chemical constituents of the Piper crocatum leaves and their chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology*, 86, 103905. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.05.013>
- Manson, S. C., Brown, R. E., Cerulli, A., & Vidaurre, C. F. (2009). The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory Medicine*, 103(7), 975–994. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2009.01.003>
- Maslikah, S. I., Amalia, A., & Afifah, S. (2019). Red betel apigenin compound (Piper crocatum Ruiz & Pav.) as an anti-inflammatory rheumatoid arthritis agent through virtual screening. *AIP Conference Proceedings*, 2120(1), 080003. <https://doi.org/10.1063/1.5115741>
- National Institutes of Health. (2021). Antioxidants: In Depth. *National Institutes of Health*, August 14.
- Nurvianty, A., Wullur, A. C., & Wewengkang, D. S. (2018). Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Awar-Awar (*Ficus septica* Burm.) Dengan Variasi Basis HPMC dan Aktivitasnya Terhadap *Staphylococcus epidermidis*. *PHARMACON*, 7(1). <https://doi.org/10.35799/pha.7.2018.18802>
- Perry, L. A., Mosler, C., & Atkins, A. (2014). Cardiovascular Risk Associated With NSAIDs and COX-2 Inhibitors. *U.S Pharmacist*, 39(3), 35–38.
- Qureshi, O., & Dua, A. (2021). COX Inhibitors. *StatPearls [Internet]*.
- Rahardjo, M., Mangalik, G., Sihombing, M., & Costa, F. da J. (2018). Effect of the Extraction Solvent Polarity and the Ratio of Feed and Solvent on the Phytochemical Content and Antioxidant Activity of Red Betel Leaves (*Piper crocatum*). *Indonesian Journal of Agricultural Research*, 01(01), 71–77. <https://doi.org/10.5281/zenodo.197200>
- Savitri, L., Maslikah, S. I., & Susilowati. (2020). Effect of red betel leaf extract (*Piper crocatum*) against interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) levels and thickness of feet oedema in *Mus musculus* (swiss strain) rheumatoid arthritis model. *Proceedings of the 3rd International Seminar on Metallurgy and Materials (ISMM2019): Exploring New Innovation in Metallurgy and Materials*, 2232(1), 040012. <https://doi.org/10.1063/5.0002562>
- Schmidt, M., Sørensen, H. T., & Pedersen, L. (2018). Diclofenac use and cardiovascular risks:

- Series of nationwide cohort studies. *BMJ (Online)*, 362. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3426>
- Shahid, M. Z., Saima, H., Yasmin, A., Nadeem, M. T., Imran, M., & Afzaal, M. (2018). Antioxidant capacity of cinnamon extract for palm oil stability. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0756-y>
- Sriarumtias, F. F., Ardian, M. E., & Najihudin, A. (2020). Uji Aktivitas Ekstrak Daun Jeruk Manis (*Citrus x aurantium* L.) sebagai Antiinflamasi. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 17(1), 197–206. <https://doi.org/10.30595/PHARMACY.V17I1.6541>
- Suri, M. A., Azizah, Z., & Asra, R. (2021). A Review: Traditional Use, Phytochemical and Pharmacological Review of Red Betel Leaves (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav). *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 9(1), 159–163. <https://doi.org/10.22270/AJPRD.V9I1.926>
- Taherkhani, S., Suzuki, K., & Castell, L. (2020). A short overview of changes in inflammatory cytokines and oxidative stress in response to physical activity and antioxidant supplementation. *Antioxidants*, 9(9), 1–18. <https://doi.org/10.3390/antiox9090886>
- Wang, J., Su, B., Jiang, H., Cui, N., Yu, Z., Yang, Y., & Sun, Y. (2020). Traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of the genus *Cinnamomum* (Lauraceae): A review. *Fitoterapia*, 146, 104675. <https://doi.org/10.1016/J.FITOTE.2020.104675>
- Widiyanto. (2013). Ekstraksi Oleoresin Kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii*): Optimasi Rendemen dan Pengujian Karakteristik Mutu. *Jurnal.Uns.Ac.Id*, VI(1).
- Woo, C. S. J., Lau, J. S. H., & El-Nezami, H. (2012). Herbal Medicine. Toxicity and Recent Trends in Assessing Their Potential Toxic Effects. In *Advances in Botanical Research* (1st ed., Vol. 62, Issue August 2014). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394591-4.00009-X>

**Supplementary:**

**Supplementary I.** Hasil *multiple comparisons* selisih nilai  $AUC_{0-360}$  (mm.menit) dari waktu ke waktu dengan *post hoc test least significant difference (LSD)* pemberian oral

| Kelompok (I) | Kelompok (J) | (I-J)                                      | Nilai p | Interval Kepercayaan 95% |                    |
|--------------|--------------|--------------------------------------------|---------|--------------------------|--------------------|
|              |              | $\bar{X} \pm SE AUC_{0-360}$<br>(mm.menit) |         | <b>Lower bound</b>       | <b>Upper bound</b> |
| II           | I            | -27,11 ± 4,84*                             | p<0,001 | -37,28                   | -16.94             |
|              | III          | -6,92 ± 4,84                               | 0,170   | -17.08                   | 3.25               |
|              | IV           | -2,31 ± 4,84                               | 0,640   | -12.47                   | 7.86               |
|              | V            | -8,27 ± 4,84                               | 0,105   | -18.44                   | 1.90               |
|              | VI           | -10,41 ± 4,84*                             | 0,045   | -20.57                   | 23,95              |
| I            | III          | 20,19 ± 4,84*                              | 0,001   | 10.03                    | 30,34              |
|              | IV           | 24,80 ± 4,84*                              | p<0,001 | 14.64                    | 34,98              |
|              | V            | 18,84 ± 4,84*                              | p<0,001 | 8.67                     | 29.01              |
|              | VI           | 16,71 ± 4,84*                              | 0,003   | 6.54                     | 26.87              |
| III          | IV           | 4,61 ± 4,84                                | 0,353   | -5.55                    | 14.78              |
|              | V            | -1,35 ± 4,84                               | 0,783   | -11.52                   | 8.81               |
|              | VI           | -3,48 ± 4,84                               | 0,480   | -13.65                   | 6.68               |
| IV           | V            | -5,97 ± 4,84                               | 0,234   | -4.21                    | 16.13              |
|              | VI           | -8,10 ± 4,84                               | 0,664   | -12.30                   | 8.03               |
| V            | VI           | 2,14 ± 4,84                                | 0,664   | -8.03                    | 12.30              |

**Keterangan:** \*terdapat perbedaan selisih rerata nilai  $AUC_{0-360}$  (mm.menit) dengan nilai p<0,050

**Supplementary II.** Hasil *multiple comparisons* selisih nilai  $AUC_{0-360}$  (mm.menit) dari waktu ke waktu dengan *post hoc test least significant difference (LSD)* pemberian

| Kelompok (I) | Kelompok (J) | (I-J)<br>$\bar{X} \pm SE AUC_{0-360}$<br>(mm.menit) | Nilai p | Interval Kepercayaan 95% |             |
|--------------|--------------|-----------------------------------------------------|---------|--------------------------|-------------|
|              |              |                                                     |         | Lower bound              | Upper bound |
| II           | I            | -12,83 $\pm$ 7,35                                   | 0,098   | -28,28                   | 2,63        |
|              | III          | 11,97 $\pm$ 7,35                                    | 0,121   | -3,48                    | 27,43       |
|              | IV           | 1,61 $\pm$ 7,35                                     | 0,829   | -13,84                   | 17,06       |
|              | V            | 5,67 $\pm$ 7,35                                     | 0,450   | -9,78                    | 21,13       |
|              | VI           | 13,69 $\pm$ 7,35                                    | 0,079   | -1,76                    | 29,14       |
| I            | III          | 24,80 $\pm$ 7,35*                                   | 0,003   | 9,35                     | 40,25       |
|              | IV           | 14,44 $\pm$ 7,35                                    | 0,065   | -1,01                    | 29,89       |
|              | V            | 18,50 $\pm$ 7,35*                                   | 0,022   | 3,05                     | 33,95       |
|              | VI           | 26,51 $\pm$ 7,35*                                   | 0,002   | 11,06                    | 41,96       |
| III          | IV           | -10,36 $\pm$ 7,35                                   | 0,176   | -25,81                   | 5,09        |
|              | V            | -6,30 $\pm$ 7,35                                    | 0,403   | -21,75                   | 9,15        |
|              | VI           | 1,71 $\pm$ 7,35                                     | 0,819   | -13,74                   | 17,16       |
| IV           | V            | 4,06 $\pm$ 7,35                                     | 0,587   | -11,39                   | 19,51       |
|              | VI           | 12,07 $\pm$ 7,35                                    | 0,118   | 19,51                    | 27,52       |
| V            | VI           | 8,01 $\pm$ 7,35                                     | 0,290   | -7,44                    | 23,46       |

**Keterangan:** \*terdapat perbedaan selisih rerata nilai  $AUC_{0-360}$  (mm.menit) dengan nilai  $p < 0,050$

