

**UJI *IN VITRO* ANTIOKSIDAN DAN UJI *IN VIVO*
ANTIINFLAMASI FRAKSI DAUN NANGKA (*Artocarpus
heterophyllus*) PADA TIKUS *WISTAR* JANTAN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH:

ANATASYA AULIA

08061382025113

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Uji *in vitro* Antioksidan dan Uji *in vivo* Antiinflamasi Fraksi Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) Pada Tikus *Wistar* Jantan

Nama Mahasiswa : Anatasya Aulia

NIM : 08061382025113

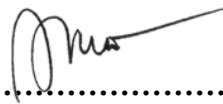
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahakan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Januari 2024 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai saran yang diberikan

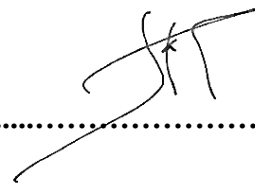
Inderalaya, 9 Januari 2024

Pembimbing:

1. **Prof. Dr. Muharni, M. Si.**
NIP. 196903041994122001

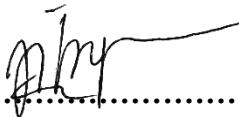
(..........)

2. **apt. Annisa Amriani S, M. Farm.**
NIP. 198412292014082201

(..........)

Pembahas:

1. **apt. Fitriya, M.Si.**
NIP. 197212101999032001

(..........)

2. **apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin.**
NIP. 198711272022032003

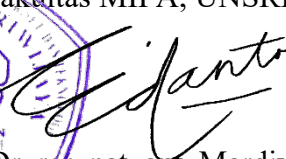
(..........)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA, UNSRI




Dr. ref. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP.197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Uji *in vitro* Antioksidan dan Uji *in vivo* Antiinflamasi
Fraksi Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) Pada Tikus
Wistar Jantan

Nama Mahasiswa : Anatasya Aulia

NIM : 08061382025113

Jurusan : Farmasi

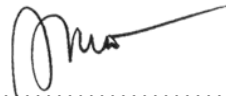
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Ketua :

1. **Prof. Dr. Muharni, M.Si.**


NIP. 196903041994122001

(
.....)

Anggota :

1. **apt. Annisa Amriani S, M.Farm.**

NIP.198412292014082201

(
.....)

2. **apt. Fitriya, M.Si.**

NIP. 197212101999032001

(
.....)

3. **apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin**

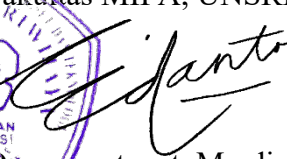
NIP. 198711272022032003

(
.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI




Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP.197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama mahasiswa : Anatasya Aulia
NIM : 08061382025113
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 16 Januari 2024

Yang menyatakan,



Anatasya Aulia

NIM. 08061382025113

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Anatasya Aulia
NIM : 08061382025113
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji *in vitro* Antioksidan dan Uji *in vivo* Antiinflamasi Fraksi Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) Pada Tikus *Wistar Jantan*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 16 Januari 2023

Yang menyatakan,



Anatasya Aulia

NIM. 08061382025113

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dengan Menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang”

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah Subhanahu wa Ta’ala, Nabi Muhammad Shallallahu ‘Alaihi wa Sallam, Ayah, Ibu, Ayuk, Kakak, keluarga besar, serta sahabat, almamater dan orang disekelilingku yang selalu memberikan doa dan semangat.

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan yang lain)”

(Q.S Al-Insyirah: 6-7)

"Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal dia amat baik bagimu. Dan boleh (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu. Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui" (Q.S Al-Baqarah: 216)

"Maka ingatlah kepada-Ku, Aku pun akan ingat kepadamu. Bersyukurlah kepada-Ku, dan janganlah kamu ingkar kepada-Ku" (Q.S Al-Baqarah: 152)

“Apapun yang menjadi takdirmu, akan mencari jalannya menemukanmu”
(Ali bin Abi Thalib)

Motto:

“to live for the hope of it all”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia yang diberikan sehingga penulis dapat menjalani proses perkuliahan dari awal sampai tahap penyelesaian skripsi serta upaya penulis untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diberi judul "Uji *in vitro* Antioksidan dan Uji *in vivo* Antiinflamasi Fraksi Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) Pada Tikus *Wistar* Jantan".

Dalam penulisan Skripsi ini penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan hasil masih jauh dari sempurna dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih jika ada kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan Skripsi ini. Penulis juga mengucapkan banyak terimakasih kepada para pihak yang telah membantu selama pengerjaan Skripsi ini sampai selesai, melalui kesempatan ini penulis berbangga hati mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang mana berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini. Tak lupa, kepada Nabi Muhammad SAW. yang telah menjadi suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua tercinta, Ayah (M. Syarifuddin) dan Ibu (Mellyana, S.Pd., M.M.) yang selalu menjadi motivasi saya dan mendoakan saya untuk menyelesaikan studi farmasi di Universitas Sriwijaya ini serta yang selalu mendukung saya untuk setiap menjalani kehidupan.
3. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Dosen pembimbing penulis, Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu apt. Annisa Amriani S, M.Farm. selaku dosen

pembimbing kedua. Terima kasih banyak karena sudah memberikan waktu, tenaga dan bantuannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.

5. Dosen pembimbing akademik Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. Terima kasih banyak telah menyempatkan waktunya untuk memberikan saran dan diskusi terkait perkuliahan dan akademik penulis.
6. Ibu apt. Fitrya, M.Si. dan Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin. selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
7. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi UNSRI yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
8. Seluruh staff di Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) serta seluruh analis di Farmasi UNSRI (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fit dan Kak Rose) atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Tim sekaligus rekan penelitianku (Nikhen, Melika, Fahma) terima kasih telah banyak membantu dan berjuang bersama menjalani penelitian.
10. Sahabat sejak SMA, rekan penelitianku (Nikhen Abira Ufiya) yang sudah berjuang bersama menjalani SMA sampai ke dunia perkuliahan ini.
11. Teman-teman perkuliahanku Secret (Nikhen Abira Ufiya, Raditha Tri Yunika, Diana Andriani, Dina Aulia Rahmi, Melika Putriana Ziska, Rifda Zulfa, Risma Nilam Putri, Anisa Kalsum, Indah Nabilah Fahriyya Syifa) yang telah menemani masa perkuliahan penulis hingga saat ini.
12. Sahabat-sahabatku Yukcyg dan Halulintar terima kasih selalu menemani dan memberikan semangat serta motivasi pada penulis.
13. Sahabat terkasih sejak SMP, Nisrina Putri Tamamah yang selalu menemani di setiap suka dan duka, selalu ada kapanpun, selalu mendukung dan memotivasi di setiap perjalanan hidup hingga saat ini.
14. Kakak asuh (Naisa Kornelia) yang telah banyak memberikan bantuan sejak awal perkuliahan hingga selesai, dan adik asuh (Bintang Checillina dan

Cindy Aprillia Armadi) yang telah memberikan dukungan, doa dan semangat untuk penulis.

15. Seluruh keluarga Farmasi 2020 terutama teman-teman Farmasi A 2020 terima kasih untuk kebersamaan dan kenangan manis yang telah kita lewati selama 3,5 tahun ini.
16. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 dan 2023, serta keluarga besar HKMF UNSRI atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
17. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan semoga doa baik yang telah kalian berikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.
18. Teruntuk diriku sendiri, Anatasya Aulia. Terima kasih telah bertahan dan selalu berjuang sampai di titik ini.

Demikian yang dapat penulis sampaikan. Bila ada kesalahan dan kekurangan dalam Skripsi ini penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua masyarakat yang membaca dan membutuhkannya. Atas perhatian penulis ucapkan terimakasih.

Inderalaya, 16 Januari 2024

Penulis

Anatasya Aulia

NIM. 08061382025113

***In vitro* Antioxidant Test and *in vivo* Anti-inflammatory Test of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) Leaf Fractions in Male *Wistar* Rats**

Anatasya Aulia

08061382025113

ABSTRACT

Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) is a medicinal plant that is rich in phenolic and flavonoid compounds. Phenolic compounds are known to have high potential as antioxidants. Compounds that act as antioxidants generally also have the potential to act as anti-inflammatory. This study aims to determine the *in vitro* antioxidant activity and *in vivo* anti-inflammatory activity of *A. heterophyllus* leaf fractions. The research began with extraction using the maceration method using solvents with varying polarities (n-hexane, ethyl acetate and methanol). Each fraction was tested for flavonoid and total phenolic content using the colorimetric method and antioxidant activity using the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) method. The fraction that showed the highest antioxidant activity was then tested for anti-inflammatory activity *in vivo* by measuring the volume of edema formed from carrageenan induction. Testing was carried out with 3 dose variations of 200, 400, and 800 mg/KgBW. The research results showed that the methanol fraction had the highest total phenolic content and antioxidant activity compared to other fractions with a total phenolic value of 50.31 mgGAE/g and antioxidant activity with an IC₅₀ value of <15.6 ppm. Testing of the anti-inflammatory activity of the methanol fraction showed the highest anti-inflammatory activity at a dose of 800 mg/KgBW with a percent inflammation inhibition value of 54.34%, while the positive control aspirin was 40.42%. Statistical analysis showed that there was no significant difference between the test group treated with doses of 200, 400, and 800 mg/KgBW and the positive control group. Based on the data, it was concluded that substances that are active antioxidants are also active as anti-inflammatories and the methanol fraction of jackfruit leaves has the potential to be developed as a raw material for anti-inflammatory drugs.

Keywords: *Artocarpus heterophyllus*, antioxidant, antiinflammation, methanol fraction

**Uji *in vitro* Antioksidan dan Uji *in vivo* Antiinflamasi Fraksi Daun Nangka
(*Artocarpus heterophyllus*) Pada Tikus *Wistar* Jantan**

Anatasya Aulia

08061382025113

ABSTRAK

Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) merupakan salah satu tumbuhan obat yang kaya dengan senyawa golongan fenolik dan flavonoid. Senyawa golongan fenolik diketahui memiliki potensi yang tinggi sebagai antioksidan. Senyawa yang bersifat sebagai antioksidan umumnya juga berpotensi sebagai anti radang (antiinflamasi). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan secara *in vitro* dan aktivitas antiinflamasi secara *in vivo* dari fraksi daun *A. heterophyllus*. Penelitian diawali dengan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut dengan kepolaran bertingkat (n-heksana, etil asetat dan metanol). Masing-masing fraksi dilakukan pengujian kandungan flavonoid dan total fenolik dengan metode kolorometri serta aktivitas antioksidan dengan metode 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH). Fraksi yang menunjukkan aktivitas antioksidan paling tinggi selanjutnya dilakukan pengujian aktivitas antiinflamasi secara *in vivo* dengan mengukur volume udem yang terbentuk dari induksi karagenan. Pengujian dilakukan dengan 3 variasi dosis 200, 400, dan 800 mg/KgBB. Hasil penelitian menunjukkan fraksi metanol memiliki kandungan total fenolik serta aktivitas antioksidan tertinggi dibandingkan fraksi lainnya dengan nilai total fenolik 50,31 mgGAE/g dan aktivitas antioksidan dengan nilai $IC_{50} < 15,6$ ppm. Pengujian aktivitas antiinflamasi fraksi metanol menunjukkan aktivitas antiinflamasi tertinggi pada dosis 800 mg/KgBB dengan nilai persen inhibisi radang 54,34%, sedangkan kontrol positif aspirin 40,42%. Analisa statistika menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok uji perlakuan dosis 200, 400, dan 800 mg/KgBB dengan kelompok kontrol positif. Berdasarkan data disimpulkan zat yang bersifat aktif antioksidan juga bersifat aktif sebagai antiinflamasi dan fraksi metanol daun nangka berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan baku obat antiinflamasi.

Kata Kunci : *Artocarpus heterophyllus*, antioksidan, antiinflamasi, fraksi metanol

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tumbuhan Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>).....	5
2.1.1 Morfologi Tumbuhan Nangka (<i>A. heterophyllus</i>)	6
2.1.2 Manfaat Tumbuhan Nangka (<i>A. heterophyllus</i>)	7
2.1.3 Kandungan Kimia dan Aktivitas Farmakologis Tumbuhan Nangka (<i>A.</i> <i>heterophyllus</i>)	7
2.2 Ekstraksi dan Fraksinasi	9
2.3 Radikal Bebas.....	10
2.4 Antioksidan.....	11
2.5 Metode Uji Antioksidan	12
2.5.1 Metode DPPH.....	12
2.6 Inflamasi.....	13
2.6.1 Mekanisme Terjadinya Inflamasi	14
2.7 Obat Antiinflamasi	17
2.7.1 Obat Antiinflamasi Golongan Steroid	17
2.7.2 Obat Antiinflamasi Nonsteroid.....	18
2.6.7.1 Aspirin	19
2.8 Metode Uji Antiinflamasi.....	20
2.9 Karagenan.....	21
2.10 Tikus Putih.....	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	23

3.1	Waktu dan Tempat	23
3.2	Alat dan Bahan	23
3.2.1	Alat.....	23
3.2.2	Bahan	23
3.3	Hewan Uji.....	23
3.4	Metode Penelitian.....	24
3.4.1	Preparasi Sampel.....	24
3.4.2	Pembuatan Fraksi.....	24
3.4.3	Penentuan Kadar Fenolik Total Daun Nangka (<i>A. heterophyllus</i>)	25
3.4.3.1	Pembuatan Kurva Standar Asam Galat	25
3.4.3.2	Penetapan Kadar Fenolik Total Daun Nangka (<i>A. heterophyllus</i>)	25
3.4.4	Penentuan Kadar Flavonoid Total Daun Nangka (<i>A. heterophyllus</i>) .	26
3.4.4.1	Pembuatan Kurva Standar Kuersetin.....	26
3.4.4.2	Penetapan Kadar Flavonoid Total Daun Nangka (<i>A. heterophyllus</i>).....	27
3.4.5	Pengujian Aktivitas Antioksidan secara <i>In Vitro</i>	28
3.4.6.1	Pembuatan Larutan DPPH.....	28
3.4.6.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	28
3.4.6.3	Uji Aktivitas Antioksidan Larutan Standar BHT	28
3.4.6.4	Pembuatan Larutan Uji Daun Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>)	28
3.4.6.5	Uji Aktivitas Antioksidan Daun Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>).....	29
3.4.6	Preparasi Bahan Uji	29
3.4.7.1	Preparasi Suspensi Na CMC 1% b/v	29
3.4.7.2	Preparasi Suspensi Aspirin	30
3.4.7.3	Preparasi Larutan Karagenan 1% g/mL	30
3.4.7.4	Preparasi Sediaan Uji Fraksi Metanol Daun Nangka	30
3.4.7	Pengujian Antiinflamasi secara <i>In Vivo</i>	30
3.4.8	Analisis Data.....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		33
4.1	Hasil Ekstraksi Daun Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>)	33
4.2	Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Fraksi Daun <i>A. heterophyllus</i>	36
4.3	Aktivitas Antioksidan Fraksi Daun <i>A. heterophyllus</i> secara <i>in vitro</i>	43
4.4	Aktivitas Antiinflamasi Fraksi Daun <i>A. heterophyllus</i> secara <i>in vivo</i>	48
4.5.1	Analisis Persen Radang	50
4.5.2	Analisis Persen Inhibisi Radang	53
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		57
DAFTAR PUSTAKA		59
LAMPIRAN.....		71

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kategori kekuatan antioksidan dengan metode DPPH.....	13
Tabel 2. Rancangan hewan uji antiinflamasi.....	31
Tabel 3. Kadar fenolik dan flavonoid total fraksi daun <i>A. heterophyllus</i>	39
Tabel 4. Hasil nilai %inhibisi dan IC ₅₀ fraksi daun <i>A. heterophyllus</i>	46
Tabel 5. Rata-rata persen radang pada kaki tikus.....	51
Tabel 6. Rata-rata persen inhibisi radang fraksi metanol daun <i>A. heterophyllus</i> .	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan nangka dan daun nangka	6
Gambar 2. Struktur senyawa kimia tumbuhan nangka.....	8
Gambar 3. Jalur perombakan asam arakidonat.....	15
Gambar 4. Struktur kimia aspirin	20
Gambar 5. Reaksi peredaman radikal bebas oleh DPPH.....	44
Gambar 6. Grafik hubungan rata-rata persen radang	52
Gambar 7. Grafik persen inhibisi radang	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema kerja umum	71
Lampiran 2. Skema pembuatan fraksi	72
Lampiran 3. Skema uji fenolik total	73
Lampiran 4. Skema uji flavonoid total	75
Lampiran 5. Skema uji aktivitas antioksidan	76
Lampiran 6. Skema uji antiinflamasi	77
Lampiran 7. Perhitungan rancangan hewan uji	78
Lampiran 8. Perhitungan dosis aspirin	79
Lampiran 9. Perhitungan dan pembuatan sediaan uji.....	80
Lampiran 10. Sertifikat hewan uji.....	83
Lampiran 11. Sertifikat kode etik.....	84
Lampiran 12. Sertifikat analisis Na-CMC.....	85
Lampiran 13. Sertifikat analisis aspirin.....	86
Lampiran 14. Sertifikat analisis karagenan	87
Lampiran 15. Sertifikat analisis metanol p.a.....	88
Lampiran 16. Sertifikat analisis BHT.....	89
Lampiran 17. Perhitungan persen rendemen fraksi daun nangka	90
Lampiran 18. Perhitungan uji flavonoid total	91
Lampiran 19. Perhitungan uji fenolik total	95
Lampiran 20. Penentuan λ_{max} DPPH.....	99
Lampiran 21. Pengenceran fraksi dan kontrol uji aktivitas antioksidan	100
Lampiran 22. Perhitungan persen inhibisi fraksi dan BHT uji aktivitas antioksidan	103
Lampiran 23. Grafik hubungan %inhibisi dengan konsentrasi	106
Lampiran 24. Tabel rata-rata volume udem kaki	107
Lampiran 25. Contoh perhitungan persen radang dan persen inhibisi radang.	108
Lampiran 26. Data persentase radang	109
Lampiran 27. Hasil perhitungan persen inhibisi radang	110
Lampiran 28. Perhitungan nilai ED ₅₀	111
Lampiran 29. Analisis statistik pengujian antiinflamasi	112
Lampiran 30. Dokumentasi penelitian	116

DAFTAR SINGKATAN

5HT	: 5-hidroksitriptamin
AlCl ₃	: aluminium klorida
<i>A. heterophyllus</i>	: <i>Artocarpus heterophyllus</i>
b/v	: berat per volume
BHA	: <i>butylated hydroxyanisole</i>
BHT	: <i>butylated hydroxytoluene</i>
COX-1	: <i>cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
ED ₅₀	: <i>effective dose 50</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DPPH-H	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil hidrazin
FMDN	: fraksi metanol daun nangka
g	: gram
H ₂ O ₂	: hidrogen peroksida
IC ₅₀	: <i>inhibition concentration 50%</i>
IL	: interleukin
JAK/STAT	: <i>janus kinase/signal transducer and activator of transcription</i>
kg	: kilogram
LTA ₄	: leukotrien A4
LTB ₄	: leukotrien B4
LTC ₄	: leukotrien C4
LTD ₄	: leukotrien D4
LTE ₄	: leukotrien E4
M	: molaritas
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
mg	: miligram
mg/KgBB	: miligram per kilogram berat badan
mg/L	: miligram per liter
mgGAE/g	: <i>miligram gallic acid equivalent per gram</i>
mgQE/g	: <i>miligram quercetin equivalent per gram</i>
mL	: mililiter
mM	: massa molar
Na CMC	: natrium karboksimetil selulosa
Na ₂ CO ₃	: natrium karbonat
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa B</i>
nm	: nanometer
NO	: <i>nitric oxide</i>
OAINS	: obat anti inflamasi non steroid
OOH	: radikal peroksil
p.a	: pro analisis

PG	: prostaglandin
PGE	: prostaglandin
pKa	: konstanta disosiasi asam
ppm	: <i>part per million</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
TBHQ	: <i>tertiary-butyl hydroquinone</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TX	: tromboksan
UV- <i>Vis</i>	: ultraviolet <i>visible</i>
v/v	: volume per volume
µg/mL	: mikrogram per mililiter

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peran antioksidan dalam tubuh sangat penting untuk melindungi dan menangkal kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas. Radikal bebas adalah molekul yang sangat reaktif untuk mengikat elektron lain di sekelilingnya karena dalam orbital atomnya terdapat elektron yang tidak berpasangan (Chaudhary *et al.*, 2023). Antioksidan banyak ditemukan di alam, sebagian lainnya diperoleh dalam bentuk sintesis (Rahaman, 2023). Selain perolehan antioksidan dari makanan, tubuh bergantung pada beberapa enzim antioksidan yang telah diproduksi secara endogen (Krishnamurthy dan Wadhvani, 2012). Keberadaan antioksidan dalam tubuh dapat membantu mencegah berbagai masalah kesehatan yang dapat timbul akibat stres oksidatif.

Pergeseran keseimbangan ketika keberadaan oksidan melampaui jumlah antioksidan disebut stres oksidatif. Selain itu, stres oksidatif berkaitan secara persisten dengan proses inflamasi kronis melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B (Zhang *et al.*, 2018). Kontribusi stres oksidatif dianggap signifikan terhadap banyak penyakit radang seperti radang sendi, vaskulitis, glomerulonefritis, lupus dan, eritematosa (Lobo *et al.*, 2010). Sebagai bagian dari mekanisme imunitas bawaan manusia, perkembangan mediator pro-inflamasi yang tidak terkendali telah dikaitkan dengan stres oksidatif dan kondisi penyakit lainnya seperti kanker, diabetes, hipertensi, syok septik, asma, artritis, arteriosklerosis, penyakit Parkinson dan Alzheimer (Borquaye *et al.*, 2020).

Untuk mencegah terjadinya akumulasi radikal bebas yang dapat menyebabkan penyakit, diperlukan senyawa antioksidan untuk menetralkan, menurunkan dan menghambat pembentukan radikal bebas baru di dalam tubuh. Molekul antioksidan dapat meredam reaksi oksidasi dengan cara mengikat molekul yang sangat reaktif dengan radikal bebas (Purwantoro, 2017). Antioksidan alami adalah senyawa yang berasal dari tanaman dan organisme hidup lainnya yang memiliki potensi kuat untuk menghambat stres oksidatif dengan mengendalikan pembentukan radikal bebas, mengais radikal bebas, mengganggu reaksi berantai yang diperantarai radikal bebas, dan mencegah proses peroksidasi lipid (Ramana *et al.*, 2018).

Sifat antioksidan ekstrak tumbuhan berkaitan dengan kandungan senyawa fenoliknya (Ndhlala *et al.*, 2010). Senyawa metabolit sekunder golongan polifenol yaitu flavonoid diketahui memiliki kemampuan menangkal senyawa radikal bebas sebagai antioksidan (Arnanda *et al.*, 2019). Selain memiliki aktivitas antioksidan, senyawa flavonoid dan fenolik juga berperan efektif sebagai antiinflamasi, aktivitasnya telah dilaporkan dalam banyak penelitian dan telah diamati dalam studi praklinis (Arulselvan *et al.*, 2016).

Salah satu tumbuhan obat yang berpotensi untuk dikembangkan adalah daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*). Daun nangka telah digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan penyakit seperti hipertensi, diabetes, kanker, anemia, asma, dermatosis dan diare (Moke *et al.*, 2017). Hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Rizki (2021) menunjukkan ekstrak daun nangka mengandung fenol, flavonoid, dan tanin. Tumbuhan nangka memiliki beragam khasiat seperti

antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antijamur dan hipoglikemik (Liu *et al.*, 2021). Ekstrak etanol daun nangka memberikan aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar 58,58 ppm (Mandala *et al.*, 2020). Informasi lain, Ojwang *et al.* (2017) melaporkan ekstrak metanol daun nangka rata-rata memiliki kandungan total fenol 37,39 - 30,92 (mgGAE/g) dan kandungan total flavonoid 5 - 6,7 (mgQE/g). Ekstrak metanol daun nangka juga telah dilaporkan aktif antiinflamasi pada dosis 150 mg/KgBB dengan persen penghambatan radang sebesar 55,4% (Asmalini, 2016).

Obat antiinflamasi yang beredar terbagi menjadi dua macam yaitu antiinflamasi steroid dan antiinflamasi nonsteroid (Ramadhani *et al.*, 2016). Kedua jenis obat antiinflamasi ini masih menjadi pilihan utama untuk pengobatan penyakit radang, terlepas dari timbulnya efek samping yang tidak diinginkan dan potensinya yang terbatas untuk mengurangi gejala peradangan (Fakhrudin *et al.*, 2015). Efek samping ini terjadi terutama karena penghambatan enzim siklooksigenase, khususnya COX-1, akan memicu penghambatan prostasiklin dan PGE2. Prostrasiklin dan PGE2 dalam lambung dikenal sebagai pelindung mukosa dinding lambung dari efek asam lambung. Akibatnya muncul efek samping obat-obatan tersebut seperti mual, muntah hebat, dan efek terberat yaitu tukak lambung dengan komplikasi perdarahan sebagai penyebab utama kematian (Paramita *et al.*, 2017).

Sebagian besar penduduk di negara-negara berkembang masih bergantung pada pengobatan tradisional dan obat-obatan herbal sebagai pengobatan utama mereka (Wachtel-Galor dan Banzie, 2011). Penggunaan tumbuhan obat tradisional memiliki kelebihan karena efek sampingnya yang relatif rendah (Fauziah *et al.*,

2021). Obat tradisional telah menjadi sumber utama untuk pengembangan obat baru (Nunes *et al.*, 2020). Oleh karena itu, perlu dikembangkan obat antiinflamasi dari tumbuhan obat yang dapat meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa kadar total fenolik dan flavonoid yang terdapat pada fraksi daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*)?
2. Bagaimana aktivitas antioksidan dari fraksi daun nangka (*A. heterophyllus*)?
3. Bagaimana aktivitas antiinflamasi dari fraksi daun nangka (*A. heterophyllus*) yang paling aktif antioksidannya?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan kadar total fenolik dan flavonoid yang terdapat pada fraksi daun nangka (*A. heterophyllus*).
2. Mengetahui aktivitas antioksidan dari fraksi daun nangka (*A. heterophyllus*).
3. Mengetahui aktivitas antiinflamasi dari fraksi daun nangka (*A. heterophyllus*) yang paling aktif antioksidannya.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah melengkapi informasi mengenai efek farmakologis dari daun nangka (*A. heterophyllus*) sebagai antioksidan dan antiinflamasi sehingga dapat dikembangkan sebagai bahan baku obat antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, A. R., Haque, M. 2020, Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes, *J Pharm Bioallied Sci*, 12 (1) : 1 - 10.
- Ahmed, F., & Iqbal, M. 2018, Antioxidant Activity of *Ricinus communis*, *Organic & Medicinal Chem IJ*, 5(3) : 1-6.
- Aini, Nur, Bambang P., Iqmal T. 2007, Structure-Antioxidant Activities Relationship Analysis of Isoeugenol, Eugenol, Vanilin and Their Derivatives, *Indo. J. Chem.*, 7(1) : 61-66.
- Aji, W. S. 2018, Preliminary Study Plate Capacitor as a Plethysmometer Sensor, *ICETAT*, 403 : 1-6.
- Al-Khayri, Jameel M., Gandasi R.S., Praveen N., Biljo V. Joseph, Fatima M.A., M.Q. Al-Mssallem. 2022, Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review, *Molecules*, 27(2901): 1-24.
- Al-Khayri, Jameel M., Roseanne M., Himanshu M.H., Yashwanth G., Vasantha V.L. 2023, Stilbenes, a Versatile Class of Natural Metabolites for Inflammation - An Overview, *Molecules*, 28(3786): 1-28.
- Ali, A. M. A., El-Nour, M. E. A. M., & Yagi, S. M, 2018, Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) rhizome, callus, and callus treated with some elicitors, *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 16(2), 677–682.
- Anggriana, A., Muhardi, Rostiati. 2017, Karakteristik Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) Siap Saji yang Dipasarkan di Kota Palu, *e-J. Agrotekbis*, 5(3):278-283.
- Arinawati, D.Y., Heni Susilowati, Suprianto. 2014, Pengaruh lama pemberian aspirin pada ekspresi protein KI-67 dan ketebalan epitel mukosa rongga mulut tikus Wistar jantan, *Dental Journal*, 47(3): 135-141.
- Arnanda, P. Q., & Nuwarda, Ri. F. (2019), Penggunaan Radiofarmaka Teknesium 99M dari Senyawa Glutation dan Senyawa Flavonoid sebagai Deteksi Dini Radikal Bebas Pemicu Kanker, *Farmaka*, 17(2):236–243.
- 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*, 1–15.
- Arung, Enos Tangke, Kuniyosi Shimizu, Ryuichiro Kondo. 2006, Inhibitory Effect Azof Artocarpanone from *Artocarpus heterophyllus* on Melanin Biosynthesis, *Bio. Pharm. Bull*, 29(9) : 1966 - 1969.

- Asmaliani, I., & Iwo, M. I., 2016, Uji Aktivitas Antiinflamasi Dari Ekstrak Metanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap Tikus yang diinduksi Karagenan Lambda, *As-Syifaa*, 8(2):28-32.
- Aswar, Abd. Malik, La Hamidu, A. Najib. 2021. Determination of Total Phenolic Content of Nyirih Stem Bark Extract (*Xylocarpus granatum* J. Koeing) using UV-Vis Spectrophotometry Method. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8(3) : 12-17.
- Azarbajani, M., Kian, M., Soraya, H. 2021, Anti-inflammatory Effects of Memantine in Carrageenan-induced Paw Edema Model in Rats, *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 1(10): 60 - 65.
- Azmir, J., I.S.M. Zaidul, M.M. Rahman, K.M Sharif, A. Mohamed, F. Sahena, M.H.A. Jahurul, K. Ghafoor, N.A.N. Norulaini, A.K.M. Omar. 2013, Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Plant Materials : A review, *Journal of Food Engineering*, 117 : 426-436.
- Baliga, M. S., Shivashankara, A. R., Haniadka, R., Dsouza, J., & Bhat, H. P., 2011, Phytochemistry, nutritional and pharmacological properties of *Artocarpus heterophyllus* Lam (jackfruit): A review, *Food Research International*, 44(7):1800–1811.
- Baliyan, S., Riya M., Anjali P., Arpana V., Archana G., Ramendra P.P., Chung-Ming C. 2022, Determination of Antioxidants by DPPH Radical Scavenging Activity and Quantitative Phytochemical Analysis of *Ficus religiosa*, *Molecules*, 27 (4) : 1-19.
- Batiha, G. El-Saber, Amany M.B., M. Ikram, Zohair S.M., M. E. Abd E., Ayman E.T., A.M. Algammal, Yaser H.A.E. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin, *Foods*, 9 (374) : 1 - 16.
- Bennett, Jeanette M., Reeves, G., Billman, George E., Sturmberg, Joachim P. 2018, Inflammation–Nature’s Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing “the Epidemic” of Chronic Diseases, *Frontiers in Medicine*, 5(316) : 1 - 30.
- Bakewell-Stone, Petra. 2023, *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit), Centre for Agriculture and Biosciences International, Wallingford, United Kingdom.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O., 2012, Oxidative Stress and Antioxidant Defense, *WAO Journal*, 5(1):9-19.
- Borquaye, L.S., Laryea M.K., Edward N.G., Mimi A.B., Prince K.B., Abigail K., Gloria D. 2020, Antiinflammatory and antioxidant activities of extracts of *Reissantia indica*, *Cissus cornifolia*, and *Grosseria vignei*, *Cogent biology*, 6(1) : 1 - 12.

- Buanasari, W.T. Eden, A.I. Solichah. 2017, Extraction of Phenolic Compounds from Petai Leaves (*Parkia speciosa* Hassk.) using Microwave and Ultrasound Assisted Methods, *JBAT*, 6(1) : 25-31.
- Cao, G., Emin Sofic, Ronald L. Prior. 1997, Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure-Activity Relationship, *Free Radical Biology & Medicine*, 22(5) L 749-760.
- Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J., 2023, Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases, *Frontiers*, 11(2):1-24.
- Cheekavolu, C., Muniappan, M. 2016, *In vivo* and *In vitro* Anti-Inflammatory Activity of Indazole and Its Derivatives, *JCDR*, 10(9) : 1 - 6.
- Corona-Lopez, Alejandra, Illeen V., Fabio A.G., Angelica Lizeth S. Luis E.G., Rebeca G.V. 2022, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activity of Phenolic Compound Family Extracted from Raspberries (*Rubus idaeus*): A General Review, *Antioxidants*, 11(1192): 1-20.
- Cowan, M.M., 1999. Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12 (4), 564–582.
- Cravotto, C., Anne-Sylvie F.T., Ombeline C., Maryline A.V., Silvia T., Giancarlo C., Farid C. 2022, Towards Substitution of Heksane as Extraction Solvent of Food Products and Ingredients with No Regrets, *Foods*, 11 (3412) : 1 - 33.
- David, A.V.A., Radhakrishnan A., Subramani P. 2016, Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid, *Pharmacogn. Rev.*, 10 : 84 - 89.
- Dehkharghanian M, Adenier H & Vijayalakshmi MA. 2010. Analytical methods study of flavonoids in aqueous spinach extract using positive electrospray ionisation tandem quadrupole mass spectrometry. *J. Food Chem.* 121: 863–870.
- Departemen Kesehatan RI. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Cetakan Pertama*, Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI., 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Fakhrudin, & Andriani., 2015, Study on the Antiinflammatory Activity of *Artocarpus altilis* Leaves Extract in Mice, *IJPPR*, 7(6):1080-1085.
- Fang, S. C., *et al.* 2008, Anti-inflammatory Effects of Phenolic Compunds Isolated from the Fruits of *Artocarpus heterophyllus*, *J. Agric. Food Chem*, 56:4463-4468.

- Fatmawaty, Ni G. M. Anggreni, Naufal Fadhil, V. D. Prasasty. 2014, Potential In Vitro and In Vivo Antioxidant Activities from *Piper crocatum* and *Persea americana* Leaf Extracts, *Biomed. & Pharmacol. J*, 12(2) : 661 - 667.
- Fauziah, Maghfirah, L., & Hardiana., 2021, Gambaran Penggunaan Obat Tradisional pada Masyarakat Desa Pulo secara Swamedikasi, *Jurnal Sains & Kesehatan Darussalam*, 1(1):37–50.
- Fioranelli, M., Rocchia, M. G., Flavin, D., Cota, L. 2021, Regulation of Inflammatory Reaction in Health and Disease, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(5277): 1 - 13.
- Gandjar, I.G. & Rohman, A. 2007, *Kimia farmasi analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gabriella, Rachel. 2022, Uji Aktivitas Diuretik Fraksi Etil Asetat Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar*, Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Tidak dipublikasikan.
- Geissman, T.A. & Crout DHG. 1969, *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freeman Cooper and Co, California.
- Gonzales, A.N, Elin, Y.S, & Irda F. 2017, Efek vasodilatasi dan Inhibisi Angiotensi Converting Enzyme dari Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten). V. Steenis), *Acta Pharm Indones*, 42(2):51-59.
- Gulcin, I., Alwasel, Saleh H. 2023, DPPH Radical Scavenging Assay, *Processes*, 11(2248): 1 - 20.
- Gunawan, Sulistia Gan, 2016, *Farmakologi dan Terapi*, Badan Penerbit FK UI, Jakarta, Indonesia.
- Gunaydin, C., Bilge, S.S. 2018, Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level, *Eurasian J. Med.*, 50 (2): 116 -121.
- Haslina & Murtiari Eva. 2017, Extract Corn Silk with Variation of Solvents on Yield, Total Phenolics, Total Flavonoids and Antioxidant Activity, *JIFNP*, 14(1) : 1-8.
- Hemborn, P.P. 1996, Contact therapy practiced by Bihar, *Ethanobotany*, 8:36-39.
- Honda, T., G.W. Gribble, N. Suh, H.J. Finlay, B.V. Rounds, L. Bore, F.G. Favaloro, Y. Wang, M.B. Sporn. 2000, Novel synthetic oleanane and ursane triterpenoids with various enone functionalities in ring A as inhibitors of nitric oxide production in mouse macrophages, *J Med Chem*, 4(43): 1-8.
- Husni, E., Netty S., Arlyn Pasella T.A. 2018, Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis* Linn) serta Penentuan Kadar Fenolat Total dan Uji Aktivitas Antioksidan, *JSFK*, 5(1) : 12 - 16.
- Intan, P.R., Khariri. 2020, The Use of Laboratory Animals in Supporting The Development of The Medical World, *SINASIS*, 1(1) : 141 - 145.

- Ilmi, H. M., Berna E., Rosita H. 2020, Association Between Total Phenolic and Flavonoid Contents in *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit) Bark and Leaf Extract and Lipocycgenase Inhibition, *Int. J. App. Pharm.*, 12(1) : 1 - 5.
- Islam, Md K., T. Sostaric, Lee Y.L., Katherine H., Cornelia L. 2020, Development and validation of an HPTLC–DPPH assay and its application to the analysis of honey, *JPC*, 1-11.
- Jitendra, R., Singh, K., Singh, S., Mishra, S.K., & Bajpai, M. 2014, *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit) Potential Unexplored in Dentistry, *Universal Journal of Pharmacy (UJP)*, 3(1):50-55.
- Karthik, M., Ullas Prakash D., Prasanna S.K., Vandana S., S. Gowrish, S.K. Subramani. 2022, *Artocarpus hirsutus* Lam Leaf Extract-Evaluation of Analgesic and Anti-Inflammatory Activity, *Hindawi*, 22(11): 1495-1515.
- Kasprzak, M.M., Andrea E., Justyn O. 2015, Properties and Applications of Flavonoid Metal Complexes, *RSC Advances*, 1-25.
- Katzung B.G., 2009, *Farmakologi: Dasar Dan Klinik Buku 2. 1st ed.* Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Kedare, Sagar B., R.P. Singh. 2011, Genesis and Development of DPPH Method of Antioxidant Assay, *J. Food Sci. Technol.*, 48(4): 412-422.
- Kim, Kil Hwan, Im, Hyeon-Woo, Karmacharya, M. B., Kim, S., Byeong-Hun, M., So-Ra, P., Choi, B.H. 2020, Low-intensity ultrasound attenuates paw edema formation and decreases vascular permeability induced by carrageenan injection in rats, *Journal of Inflammation*, 17(7) : 1 - 8.
- Krishnamurthy P., Wadhvani A. 2012, *Antioxidant Enzymes and Human Health*, Intech, London, United Kingdom.
- Kumar, D. 2020, Molecular Biology of Acute and Chronic Inflammation, *Clinical Molecular Medicine*, 22 : 389 - 402.
- Kumar, S., Abhay K. Pandey. 2013, Chemistry and Biological Activities of Flavonoids : An Overview, *Hindawi*, 1-16.
- Leba, Maria A.U. 2017, *Ekstraksi dan Real Kromatografi*, Penerbit Deepublish, Yogyakarta, Indonesia.
- Leiba, J., Ozbilgic, R., Hernandez, L., Demou, M., Lutfalla, G., Yatime, L., Nguyen-Chi, Mai. 2023, Molecular Actors of Inflammation and Their Signalling Pathways : Mechanistics Insights from Zebrafish, *Biology*, 12(153) : 1 - 44.
- Lesmana, R., Goenawan, H., Dewi, F.N.A. 2019, *Pedoman Penggunaan Tikus Sebagai Hewan Uji Laboratorium*, Penerbit EGC, Jakarta, Indonesia.

- Liu, Y. Y., Wang, T., Yang, R. X., Tang, H. X., Qiang, L., & Liu, Y. P., 2021, Anti-inflammatory steroids from the fruits of *Artocarpus heterophyllus*, *Natural Product Research*, 35(18):3071–3077.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N., 2010, Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health, *Pharmacognosy Reviews*, 4(8):118-126.
- Lu'ma, A.D., Anggrani, M.A. 2022, Determination of Flavonoid Concentration, Phenolic Concentration and Antioxidant Capacity of *Allium cepa* L Extract, *Prisma Sains*, 10 (3) : 658-672.
- Luna, Sara L.R., R.E. Ramirez-Garza, Sergio O.S. 2020, Environmentally Friendly Methods for Flavonoid Extraction from Plant Material: Impact of Their Operating Conditions on Yield and Antioxidant Properties. *The Scientific World Journal*, 1-38.
- Lyngkhloi, M.M, Bhattacharjee, A., Hegde K. 2021, Detailed review on Pharmacological Profile of *Artocarpus heterophyllus*, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 67(2): 160-164.
- Mah, S.H., Teh, S.S., Ee G.C.L. 2017, Antiinflammatory, anticholinergic and cytotoxic effects of *Sida Rhombifolia*, *Pharm. Biol*, 55 : 920-928.
- Mahfur, M., K. Khasanah, Metha A.A., Safira G.C., Alfiana N.H. 2023, Comparison of the total phenolic and flavonoid contents of *Amomum compactum* Sol. Ex Maton from districts Linggo Asri and Paninggaran, Pekalongan Regency. *JFFK*, 4(1) : 8-13.
- Mandala, J. P., Umboro, R. O., Bimmaharyanto, E., Komang, N., Yanti, W., Kesehatan, F., Bumigora, U., Qamarul, U., & Badaruddin Bagu, H., 2020, Uji Efektivitas Antioksidan dan Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Nangka (*Artocarpus Heterophyllus* Lam.), *JUPE*, 5(6):187–196.
- Mansouri, M. Taghi, Ali A.H., Bahreh N., Seyyed A., Anahita R., Benham G. 2015, A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats, *Indian J. Pharmacol*, 47(3): 292-298.
- Manuel, Navarro-Garcia V., Salinas-Sanchez David O., Rodriguez-Flores T. A., Abarca-Vargas R., Aldana-Llanos L. 2012, Antimicrobial activity of artocarpesin from *Artocarpus heterophyllus* Lam. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *J. Med. Plants Res.*, 6 (34) : 4879 - 4882.
- Martono Y., F.F. Yanuarsih, N.R. Aminu, J. Muninggar. 2019, Fractionation and Determination of Phenolic and Flavonoid Compound from *Moringa oleifera* leaves, *J. Phys.: Conf. Ser.*, 1307 : 1-8.

- Matsumoto, K., Sigeaki O., Yuko K., Junko K. 2015, Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 1-3.
- McPhee, Stephen, 2007. *Diagnosa dan Terapi Kedokteran ilmu penyakit dalam*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Miladiyah, Isnatin. 2012, *Therapeutic Drug Monitoring (TDM) pada Penggunaan Aspirin sebagai Antireumatik*, *Jurnal UNISSULA*, 4(2):210-226.
- Moke, L. E., Ngboula, K.-N., Bongo, G. N. B., & Messi, L. M., 2017, *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Moraceae): Phytochemistry, Pharmacology and Future Directions, *J. of Advanced Botany and Zoology*, 5(3):1–8.
- Morris, C. J. 2003, Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse, *Methods in Molecular Biology*, 13 (225) : 115 -121.
- Morris, T., Melanie S., Adrian H., Patricia S., Paul. 2015, Effects of Low-Dose Aspirin on Acute Inflammatory Responses in Humans, *The Journal of Immunology*, 2089-2098.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, 7(2) : 361 - 367.
- Ndhlala, A. R., Moyo, M., & Van Staden, J., 2010, Natural antioxidants: Fascinating or mythical biomolecules?, *Molecules*, 15(10):6905–6930.
- Nilakandhi, T., Arief Prajitno, M. Fadjar, Desy Amalia H., Giri Pratama. 2023, The Effect of Giving Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) Leaves Crude Extract as An Alternative Antibacterial of *Edwardsiella tarda* Bacteria *In Vitro*, *Journal of Aquaculture and Fish Health*, 12(1) : 105 - 114.
- Ningsih, A.W., Iif H., A'yunil H. 2020, Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap Rendemen dan Skrining Fitokimia, *J-Pham*, 2(2) : 96-104.
- Noreen, H., Nabil S., M. Farman, James S.O. McCullagh. 2017, Measurement of Total Phenolic Content and Antioxidant Activity of Aerial Parts of Medicinal Plant *Coronopus didymus*, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(8) : 792 - 801.
- Nunes, C. dos R., Barreto Arantes, M., Menezes de Faria Pereira, S., Leandro da Cruz, L., de Souza Passos, M., Pereira de Moraes, L., Vieira, I. J. C., & Barros de Oliveira, D., 2020, Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents, *Molecules*, 25(16):1-22.
- Nurchahyo, H., Sri Adi S., Eli H., Gofarana W. 2020, Total Flavonoid Levels of Ethanol Extract and Ethyl Acetate Fraction Dry Shallots (*Allium cepa* L. var. Garden Onion of Brebes) with Maceration Methods Using UV-Vis Spectrophotometry, *Sys Rev Pharm*, 11(10) : 286-289.

- Ojwang, Redemtor A., Edward K. Muge, Betty Mbatia, Benson Mwanza, Dorington O. Ogoyi. 2017, Comparative Analysis of Phytochemical Composition and Antioxidant Activities of Methanolic Extracts of Leaves, Roots and Bark of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) from Selected Regions in Kenya and Uganda, *JABB*, 16 (1), 1 - 13.
- Olugbami JO, MA Gbadegesin, OA Odunola. 2014, *In vitro* evaluation of the antioxidant potential, phenolic and flavonoid contents of the stem bark ethanol extract of *Anogeissus leiocarpus*, *Afr J Med Sci*, 43(1):101-109.
- Orwa, et al. 2009, *Artocarpus heterophyllus*, Agroforestry database 4.0
- Palaiogiannis, D., Theodoros C., Vassilis A., Eleni B., Dimitris P.M., Stavros I.L. 2023, Successive Solvent Extraction of Polyphenols and Flavonoids from *Citrus creticus* L. leaves, *Oxygen*, 3(3) : 274-286.
- Paramita, Swandari, Khemsaili Kosala, Dzulkifli D., Deby Indah Saputri, Enggar Wijayanti. 2017, Anti-inflammatory activities of ethnomedicinal plants from Dayak Abai in North Kalimantan Indonesia, *Biodiversitas*, 18(4) : 1556 - 1561.
- Patil, K.R., Mahajan, U.B., Unger, B.S., Goyal, Sameer. 2019, Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals, *Int. J. Mol. Sci.*, 20 (4367): 1 - 38.
- Pereira, G.A., Arruda H.S., Pastore G.M. 2018, Modification and Validation of Folin-Ciocalteu Assay for Faster and Safer Analysis of Total Phenolic Content in Food Samples, *REBRAPA*, 9(1) : 125 - 140.
- Platzer M., S. Kiese, T. Herfellner, U. Schweiggert-Weisz, P. Eisener. 2021, How Does the Phenol Structure Influence the Results of the Folin-Ciocalteu Assay?, *Antioxidants*, 10(811) : 1-13.
- Poreds, P. 2022, Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes in the Preparation of Medicinal Plants, *J Chromatogr Sep Tech*, 13(2) : 1 - 2.
- Prakash A. 2001, Antioxidant activity, *Med Lab Anal Prog*, 19(2):1-6
- Prakash, O., Rajesh K., Anurag M., Rajiv G. 2009, *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit) : An Overview, *Phcog Rev*, 3(6): 353-358.
- Punchard, N.A., Whelan Cliff J., Adcock, I. 2004, The Journal of Inflammation, *Journal of Inflammation*, 1(1) : 1 - 4.
- Purwanto, D., Bahri, S., & Ridhay, A. 2017, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Purnasjiwa (*Kopsia arborea* Blum), *Kovalen*, 3(1): 24-32.
- R.L. Prior, Wu X., K. Schaich. 2005, Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 4290-4302.

- Raaman, N. 2006, *Phytochemical Techniques*, New India Publishing Agency, New Delhi, India.
- Raaman, N., Sivaraj, C. & Tenzing. (2014). Antioxidant activities and phytochemical analysis of methanol extract of leaves of *Artocarpus heterophyllus* Lam., *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 289-293.
- Rahaman M.M., Hossain R., Herrera-Bravo J., Islam M.T., Atolani O., Adeyemi O.S., Owolodun O.A., Kambizi L., Daştan S.D., Calina D., Sharifi-Rad J. 2012, Natural Antioxidants from Some Fruits, Seeds, Foods, Natural Products, and Associated Health Benefits: An update, *Food Sci Nutr*, 11(4):1657-1670.
- Ramadhani, N., Adi Sumiwi, S., 2016, Aktivitas Antiinflamasi berbagai Tanaman Diduga Berasal dari Flavonoid, *Farmaka*, 14(2):111-123.
- Ramana, K. V., Reddy, A. B. M., Ravi Kumar Majeti, N. V., & Singhal, S. S., 2018, Therapeutic potential of natural antioxidants, *Hindawi*, 2(1):1-3
- Rastogi, S., Iqbal, M. Shariq, Ohri, D. 2018, In Vitro Study of Antiinflammatory and Antioxidant Activity of Some Medicinal Plants and Their Relationship, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 11(4) : 195 - 202.
- Ravipati, A.S., Lin Z., Sundar R.K., Sang Chul J., Narsimha R. 2012, Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected Chinese medicinal plants and their relation with antioxidant content, *BMC Complement Altern Med*, 12(173): 1-10.
- Reische, D. W.; Lillard, D. A.; Eitenmiller, R. R. 2002, *Antioxidants. In Food Lipids Chemistry, Nutrition, and Biotechnology, 2nd ed*, Marcel Dekker, New York.
- Rizki, M. I., Nurlily, Fadlilaturrahmah, & Ma'shumah, 2021, Skrining Fitokimia dan Penetapan Kadar Fenol Total pada Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*), Cempedak (*Artocarpus integr*), dan Tarap (*Artocarpus odoratissimus*) Asal Desa Pengaron, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 4(1):95-102.
- Rohmah, J. 2022, Antioxidant Activities using DPPH, FIC, FRAP, and BTS Methods from Ethanolic Extract of Lempuyang Gajah Rhizome (*Zingiber zerumbet* (L.) Roscoeex Sm.), *Jurnal Kimia Riset*, 7(2) : 152 - 166.
- Romulo, A. 2020, The Principle of Some In vitro Antioxidant Activity Methods: Review, *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.*, 426 :1 -7
- Salih, A.M., F. Al-Qurainy, M. Nadeem, M. Tarroum, Salim Khan, Hassan O.S., A. Al-Hashimi, A. Alfagham, J. Alkahtani. 2021, Optimization Method for Phenolic Compounds Extraction from Medicinal Plant (*Juniperus procera*) and Phytochemicals Screening, *Molecules*, 26(7454): 1-15.

- Santoso, Umar. 2021, *Antioksidan Pangan*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Saraf, S. 2008, *NSAIDs (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs): An Overview*, Pharma Med Press, India.
- Seibert, B., Jansen, P.C.M. 1991, *Artocarpus JR & G Forster*, In: Plant Resources of South-East Asia No. 2: Edible fruits and nuts, Bogor Indonesia.
- Sharma, V., Tiwari, R. K., Shukla, S.S., Pandey, R. K. 2020, Current and Future Molecular Mechanism in Inflammation and Arthritis, *Pharmacopuncture*, 23(2) : 54 - 61.
- Shebeko, S.K., I.A. Zupanets, O.S. Popov, O.O. Tarasenko, A.S. Shalamay. 2018, *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease 2nd Volume*, Academic Press, London, United Kingdom.
- Shen, Pan, Weiji L., Xuan D., Xin Ba, Liang H., Zhe C., Kai Q., Ying H., Shenghao T. 2021, Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Disease, *Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders*, 12:1-9.
- Suena, N. M. Dharma S., Antari, N. P. Udayana. 2020, Uji Aktivitas Antioksidan Maserat Air Biji Kopi (*Coffea canephora*) Hijau Pupuan dengan Metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(2): 111 - 117.
- Sunarti, 2021. *Antioksidan dalam Penanganan Sindrom Metabolik*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Sreeja DPS, Kumar NS, Sabu KK. 2021, Phytochemical profiling and antioxidant activities of different parts of *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Moraceae): A review on current status of knowledge, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1): 30.
- Stankovic, M.S., M. Zia-Ul-Haq, B.M. Bojovic, M.D. Tupozovic. 2014, Total Phenolics, Flavonoid Content and Antioxidant Power of Leaf, Flower and Fruits from Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.), *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 20(2): 358 - 363.
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. 2007, *Obat – Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek – Efek Sampingnya ed.6*, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Truong, Dieu-Hien, Dinh H.N., Nhat T.A.T, Anh V.B., Tuong H.D., Hoang C.N. 2019, Evaluation of the Use of Different Solvents for Phytochemical Constituents, Antioxidants, and In Vitro Anti-inflammatory Activities of *Severinia buxifolia*, *Journal of Food Quality*, 1-9.

- Tuhuloula, A., Lestari, B., Etha Nur F. 2013, Karakterisasi Pektin dengan Memanfaatkan Limbah Kulit Pisang menggunakan Metode Ekstraksi, *Konversi*, 2(1) : 21 - 27.
- Villano, D., Fernandez-Pachon M.S., Moya, M.L., Troncoso, A.M., Garcia-Parrilla, M.C. 2007, Radical Scavenging Ability of Polyphenolic Compounds towards DPPH free radical, *Talanta*, 71 : 230 - 235.
- Wachtel-Galor dan Benzie F.F. Iris. 2011, *Herbal Medicine : Biomolecular and Clinical Aspects 2nd Edition*, CRC Press, Florida, United States
- Wang, Xiao Ling, Xia-Xia D., T. Shen, Shu-Qi W., Xiao-Ning W. 2017, New Phenolic Compound from The Leaves of *Artocarpus heterophyllus*, *Chinese Chemical Letter*, 2747:1-4.
- Wei, B. L.; Weng, J. R.; Chiu, P. H.; Hung, C. F.; Wang, J. P.; Lin, C. N. 2005, Anti-inflammatory flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* and *Artocarpus communis*. *J. Agric. Food Chem.*, 53: 3867–3871.
- Wen L., Y. Zhao, Yueming J., L. Yu, X. Zeng, J. Yang, M. Tian, H. Liu, Bao Yang. 2017, Identification of a flavonoid C-glycoside as potent antioxidant, *Free Radical Biology and Medicine*, 110 (1) : 92-101.
- Wirasti. 2019, Penetapan Kadar Fenolik Konsentrasasi, Flavonoid Konsentrasasi, dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Benalu Petai (*Scurrula atropurpurea* Dans.) Beserta Penapisan Fitokimia, *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 4(1), 1–5.
- Widowati, P. 2017, Sitotoksitas Ekstrak Metanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*), Nangka (*Artocarpus heterophyllus*), dan Kluwih (*Artocarpus camansi*) terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7, Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Yani, Ni Ketut L.P., Kunti Nastiti, Noval. 2023, Pengaruh Perbedaan Jenis Pelarut terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.), *JSM*, 9(1) : 34 - 44.
- Yu Lin, H., Kuo, Y.H. Lin., Y.L. & Chiang, W., 2009. Antioxidative Effect and Active Components from Leaves of Lotus (*Nelumbo nucifera*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(15), 6623–6629.
- Yuslianti, Euis Reni. 2018, *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*, Deepublish Publisher, Yogyakarta, Indonesia.
- Yusnawan, E. The effectiveness of polar and non polar fractions of *ageratum conyzoides* l. to control peanut rust disease and phytochemical screenings of secondary metabolites, *J. HPT Tropika*, 13(2) : 159-166.
- Zaini, M., Agung Biworo, Khoerul Anwar. 2016, Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Herba Lampasau (*Diplazium esculentum* Swartz) Terhadap Mencit Jantan Yang Diinduksi Karagenin- Λ , *Jurnal Pharmascience*, 3(2): 119-130.

- Zehiroglu, C., Sarikaya, Sevim B. O. S. 2019, The Importance of Antioxidants and Place in Today's Scientific and Technological Studies, *Journal of Food Science and Technology*, 56(1) : 1 - 13.
- Zhang, T. T., Hu, T., Jiang, J. G., Zhao, J. W., & Zhu, W., 2018, Antioxidant and anti-inflammatory effects of polyphenols extracted from: *Ilex latifolia* Thunb, *RSC Advances*, 8(13):7134–7141.
- Zhu, Y. 2014, *Relationship of Total Phenolic Contents, DPPH Activities and Anti-Lipid-Oxidation Capabilities of Different Bioactive Beverages and Phenolic Antioxidants*, *Published Master Thesis*, Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College, Louisiana.
- Zubaydah, W.O.S., Sahumena, M.H., Fatimah, W.O.N., Sabarudin, Arba, M. dan Yamin. 2021, Determination of Antiradical Activity and Phenolic and Flavonoid Contents of Extracts and Fractions of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) Seeds, *Food Research*, 5 (3) : 36 - 43.