

**HUBUNGAN PEMBERIAN EKSTRAK BIJI SEMANGKA  
(*Citrullus lanatus*) TERHADAP PENURUNAN UKURAN EDEMA  
PADA TELAPAK KAKI TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) JANTAN  
YANG DIINDUKSI KARAGENAN**

**SKRIPSI**

**Oleh**

**Fityah Zabrina Hidayat**

**2018011108**



**UNIVERSITAS LAMPUNG  
2024**

**HUBUNGAN PEMBERIAN EKSTRAK BIJI SEMANGKA  
(*Citrullus lanatus*) TERHADAP PENURUNAN UKURAN EDEMA  
PADA TELAPAK KAKI TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) JANTAN  
YANG DIINDUKSI KARAGENAN**

**Oleh**

**Fityah Zabrina Hidayat**

**SKRIPSI**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2024**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN PEMBERIAN EKSTRAK BIJI SEMANGKA (*CITRULLUS LANATUS*) TERHADAP PENURUNAN UKURAN EDEMA PADA TELAPAK KAKI TIKUS PUTIH (*RATTUS NOVERGICUS*) JANTAN YANG DIINDUKSI KARAGENAN**

Nama Mahasiswa : Fityah Zabrina Hidayat

Nomor Pokok Mahasiswa : 2018011108

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

**dr. Helmi Ismunandar, Sp. OT**  
NIP. 19821211200912100

**dr. Risti Graharti, M. I.ang**  
NIP. 199003232022032010

2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001

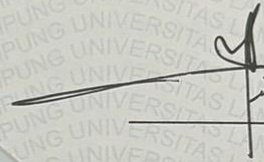
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Helmi Ismunandar, Sp. OT**

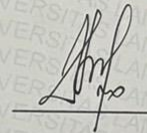


Sekretaris : **dr. Risti Graharti, M. Ling**

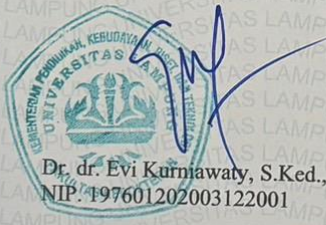


Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M. Kes, AIFO**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurnawaty, S.Ked., M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 19 Januari 2024

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada telapak kaki tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi karagenan”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiat.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 31 Januari 2024

Pembuat Pernyataan,



Fityah Zabrina Hidayat

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Bandar Lampung pada tanggal 24 Oktober 2002 dan merupakan anak keempat dari Empat bersaudara dari pasangan Bapak Taufik Hidayat dan Ibu Tuti Repelitania. Penulis menempuh Pendidikan sekolah dasarnya di SD Ar-raudah dan melanjutkan Pendidikan sekolah menengah pertama (SMP) di SMP Global Madani yang berada di Kecamatan Bangil, Kabupaten Pasuruan, Jawa Timur dan lulus pada tahun 2017. Penulis kemudian berhasil menyelesaikan sekolah menengah atasnya (SMA) di SMAN 2 Bandar Lampung pada tahun 2020. Saat ini, penulis menempuh pendidikan Perguruan Tinggi di Universitas Lampung sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran. Penulis bergabung dengan organisasi intrakampus, yaitu sebagai anggota dari *Lampung University Medical Research* FK Unila 2021/2022. Penulis juga tergabung dalam Asisten Dosen Fisiologi FK Unila 2021-2023.

## SANWACANA

Alhamdulillah rabbi'l'alamin, segala puji bagi ALLAH SWT atas rahmat dan karunia-Nya serta kesempatan yang telah diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul 'hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada telapak kaki tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan'. Tidak lupa shalawat serta salam semoga selalu tercurah untuk Nabi Besar Muhammad SAW.

Selama proses penulisan skripsi ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, serta dukungan yang diberikan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M. Kes., AIFO., selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter sekaligus Pembahas Skripsi, atas kesediaannya meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, nasihat, motivasi, bantuan, dan saran kepada penulis selama menyelesaikan proses penyusunan skripsi.
4. dr. Helmi Ismunandar, Sp. OT., selaku pembimbing I atas kesediaan waktunya untuk membimbing, memberikan ilmu, nasihat, kritik, bantuan, dan saran kepada penulis selama menyelesaikan proses penyusunan skripsi.
5. dr. Risti Graharti, M. Ling., selaku pembimbing II atas kesediaan waktunya untuk membimbing, memberikan ilmu, nasihat, kritik, bantuan, dan saran kepada penulis selama menyelesaikan proses penyusunan skripsi.
6. dr. Anisa Nuraisa Jausal, S. Ked., selaku Pembimbing Akademik atas kesediaan waktunya untuk memberikan motivasi, saran, dan bantuan untuk mendukung penulis menyelesaikan proses penyusunan skripsi.

7. Bapak Yohanes Edi Nuryanto., selaku PJ animal house atas kesediaanya untuk menyediakan bantuan kepada penulis selama aklimatisasi hewan coba.
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan.
9. Kedua orang tua yang penulis sayangi, mama dan papa. Terima kasih atas doa, ridho, dan bantuan berupa semangat dan motivasi kepada penulis agar terus bertahan dan berjuang untuk melewati berbagai kesulitan yang dihadapi selama studi penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
10. Kedua kakak tersayang, Dida dan Kak ucha. Terima kasih karena terus memberi saran, motivasi, dan segala bentuk *support*, agar penulis terus semangat dalam menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
11. Teman sepembimbing dan sepenelitian, Suci, Ditya, Alip, Sapira. Terima kasih sudah meluangkan waktu untuk membantu penelitian penulis, dan memberikan banyak saran serta kritik selama proses penyusunan skripsi penulis.
12. Sahabat *chairmate*, Diva, Shafira, Amira, Tsurayya, dan Hana. Terima kasih atas segala bantuan, motivasi, dan saran selama proses penyusunan skripsi penulis. Terima kasih pula atas segala canda tawa yang diberikan sehingga memberi semangat penulis selama menjalani studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
13. Sahabat 4ani, Kaut, Muti, Febi, dan Rina. Terima kasih atas segala *support* yang diberikan meskipun dalam jarak yang berjauhan. Terima kasih karena terus mewarnai hari-hari penulis, sehingga penulis mendapatkan semangat untuk melewati proses menjalani studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
14. Keluarga besar asisten dosen fisiologi 2020. Lintang, Astrid, Azmi, Yona, Alief, Fadhil, Daffa, dan Idham. Terima kasih atas ilmu dan kenangan-kenangan menyenangkan yang diberikan selama penulis menjalani studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
15. Yunda Made Ayu Wardina dan Kak Yusnita, selaku kakak tingkat yang memberikan banyak saran dan bantuan kepada penulis untuk melewati kesulitan selama proses penyusunan skripsi.



16. Semua pihak yang turut memberikan bantuan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi dan penyelesaian studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Kritik dan saran akan sangat membantu untuk perbaikan skripsi ini. Penulis berharap agar skripsi ini memberi banyak manfaat dan ilmu pengetahuan bagi yang membutuhkan.

Bandarlampung, Januari 2024

Penulis,

Fityah Zabrina Hidayat

## ABSTRAK

### HUBUNGAN PEMBERIAN EKSTRAK BIJI SEMANGKA (*Citrullus lanatus*) TERHADAP PENURUNAN UKURAN EDEMA PADA TELAPAK KAKI TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) JANTAN YANG DIINDUKSI KARAGENAN

Oleh

Fityah Zabrina Hidayat

**Latar Belakang:** Edema adalah kondisi ketika bagian tubuh mengalami pembengkakan akibat penimbunan cairan plasma ke ruang interstitial. Etiologi dari edema pada umumnya adalah gangguan jantung, ginjal, hepar, neoplasma, dan inflamasi. Penanganan edema pun ditentukan berdasarkan etiologinya, edema akibat inflamasi ditangani menggunakan obat-obatan antiinflamasi, baik golongan steroid ataupun golongan non-steroid. Untuk mengurangi efek samping dari obat-obatan tersebut, beberapa peneliti mulai mengembangkan pengobatan tradisional yang memanfaatkan tumbuhan dan bahan-bahan alami lainnya. Lewat uji secara *in vitro*, biji semangka terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi karena ditemukannya senyawa fitokimia flavonoid, terpenoid, dan steroid. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada telapak kaki tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain analitik kuantitatif eksperimental dengan metode *true experiment post test-only control group design* yang menggunakan hewan coba berupa tikus sebanyak 20 ekor. Terdapat 4 kelompok perlakuan dengan 5 tikus dalam masing-masing kelompok.

**Hasil:** Hasil dari analisis uji Kruskal-Wallis didapatkan perbedaan bermakna antara K(-) yang hanya diberi aquades, dengan kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 yang diberi ekstrak biji semangka dengan dosis 250, 500, & 1000 mg/KgBB.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada tikus yang diinduksi karagenan.

**Kata kunci:** Biji semangka, Edema, Karagenan

## ABSTRACT

### EFFECT OF WATERMELON SEED EXTRACT (*Citrullus lanatus*) TO REDUCING THE SIZE OF THE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) PAW EDEMA INDUCED BY CARAGEENAN

By

**Fityah Zabrina Hidayat**

**Background:** *Edema is a condition when parts of the body experience swelling due to accumulation of plasma fluid in the interstitial space. Generally, the etiology of edema is heart, kidney, liver, neoplasm and inflammation. Treatment of edema is based on its etiology. Edema due to inflammation is treated using anti-inflammatory drugs, both steroid and non-steroid. To reduce the side effects of these drugs, researchers have begun to develop traditional treatments using plants and other natural ingredients. Through in vitro tests, watermelon seeds were proven to have anti-inflammatory activity due to its phytochemical compounds like flavonoid, terpenoid and steroid. Purpose of this study was to determine whether there was a relationship between giving watermelon seed extract (*Citrullus lanatus*) and reducing the size of edema on the rat's paw (*Rattus norvegicus*) induced by carrageenan.*

**Method:** *This research used a quantitative experimental analytical design with a true experiment post test–only control group design method which used 20 experimental animals in the form of rats. There were 4 treatment groups with 5 rats in each group.*

**Results:** *The results of the Kruskal-Wallis test showed a significant difference between K(-) which was given aquades, from groups P1, P2, and P3 which were given watermelon seed extract at doses of 250, 500, & 1000 mg/KgBW.*

**Conclusion:** *There is a relationship between watermelon seed extract (*Citrullus lanatus*) and a reduction in the size of edema in rats induced by carrageenan.*

**Keywords:** *Watermelon seeds, Edema, Carrageenan*

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah .....	3
1.3 Tujuan penelitian .....	3
1.4 Manfaat penelitian .....	4
1.4.1 Manfaat bagi ilmu kedokteran.....	4
1.4.2 Manfaat bagi intitusi.....	4
1.4.3 Manfaat bagi peneliti.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Edema .....	5
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Patofisiologi.....	6
2.2 Karagenan .....	9
2.3 Antiinflamasi.....	11
2.3.1 Obat antiinflamasi non-steroid .....	11
2.3.2 Obat antiinflamasi steroid.....	11
2.4 Semangka ( <i>Citrullus lanatus</i> ) .....	13
2.4.1 Taksonomi semangka ( <i>Citrullus lanatus</i> ) .....	13
2.4.2 Morfologi semangka ( <i>Citrullus lanatus</i> ).....	14
2.4.3 Kandungan biji semangka ( <i>Citrullus lanatus</i> ).....	14
2.5 Kerangka teori.....	17
2.6 Kerangka Konsep.....	18
2.7 Hipotesis .....	18
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>18</b>
3.1 Desain penelitian.....	19
3.2 Tempat dan waktu penelitian .....	19
3.3 Sampel penelitian.....	19
3.3.1 Populasi .....	19

3.3.2 Sampel .....	19
3.3.3 Teknik sampling .....	20
3.3.4 Kriteria inklusi.....	20
3.3.5 Kriteria eksklusi.....	21
3.4 Kelompok perlakuan .....	21
3.5 Variabel penelitian .....	21
3.5.1 Variabel bebas .....	21
3.5.2 Variabel terikat .....	21
3.6 Definisi operasional .....	21
3.7 Alat dan bahan .....	22
3.7.1 Alat .....	22
3.7.2 Bahan.....	22
3.8 Prosedur penelitian.....	23
3.8.1 Metode pembuatan ekstrak biji semangka .....	23
3.8.2 Penentuan dosis ekstrak biji semangka .....	23
3.8.3 Metode pembuatan larutan karagenan 1% .....	24
3.8.4 Penyiapan hewan uji.....	24
3.8.5 Uji efek antiinflamasi .....	24
3.9 Alur Penelitian .....	26
3.10 Analisis data.....	27
3.11 Etika Penelitian .....	27
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>28</b>
4.1 Hasil penelitian .....	28
4.1.1 Gambaran umum penelitian .....	28
4.1.2 Perhitungan Edema.....	28
4.1.3 Hasil Analisa Statistik .....	33
4.2 Pembahasan.....	34
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	37
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>28</b>
5.1 Kesimpulan .....	28
5.2 Saran .....	28
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>43</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kelompok perlakuan .....	21
2. Definisi operasional .....	22
3. Tabel data ukuran telapak kaki tikus.....	29
4. Tabel nilai persentase edema .....	31
5. Tabel persentase inhibisi edema.....	32
6. Tabel uji Kruskal-Wallis .....	33

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Faktor-faktor edema .....	6
2. Patofisiologi edema.....	7
3. Peningkatan permeabilitas .....	8
4. Metabolisme asam arakidonat.....	10
5. Mekanisme obat antiinflamasi .....	13
6. Buah semangka .....	14
7. Kerangka Teori.....	17
8. Kerangka Konsep.....	18
9. Alur penelitian.....	26
10. Grafik rata-rata ukuran telapak kaki tikus.....	30
11. Grafik nilai persentase edema .....	31
12. Grafik nilai persentase inhibisi edema .....	32
13. Surat izin penelitian.....	44
14. Ethical Clearance .....	45
15. Surat kalibrasi.....	46
16. Surat pembuatan ekstrak .....	47
17. Uji Saphiro-Wilk.....	48
18. Uji Levene.....	48
19. Uji Kruskal-Wallis .....	49
20. Uji Mann Whitney K(-) vs P1 .....	49
21. Uji Mann Whitney K(-) vs P2.....	50
22. Uji Mann Whitney K(-) vs P3.....	50
23. Uji Mann Whitney P1 vs P2 .....	51
24. Uji Mann Whitney P1 vs P3 .....	51
25. Uji Mann Whitney P2 vs P3 .....	52
26. Pembuatan Ekstrak Biji Semangka .....	52
27. Aklimatisasi hewan coba.....	53
28. Penimbangan berat badan .....	53
29. Penandaan telapak kaki tikus .....	53
30. Pemberian ekstrak dengan sonde lambung .....	54
31. Injeksi karagenan pada telapak kaki tikus.....	54
32. Edema pada kaki tikus .....	54
33. Pengukuran telapak kaki tikus .....	55

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Edema adalah kondisi ketika bagian tubuh mengalami pembengkakan akibat penimbunan cairan plasma ke ruang interstitial (Budiono & Ristanti, 2019). Edema terbentuk akibat beberapa faktor seperti peningkatan tekanan hidrostatik, penurunan tekanan osmotik plasma, hambatan sistem limfatik, dan peningkatan permeabilitas endotel (Kumar, Abbas, & Aster, 2018). Gambaran klinis dan patofisiologi edema berbeda-beda tergantung etiologinya. Etiologi dari edema pada umumnya adalah gangguan jantung, ginjal, hepar, neoplasma, dan inflamasi (Lent-Schochet & Jialal, 2023). Pembentukan edema akibat inflamasi dibantu oleh mediator-mediator inflamasi yang dilepaskan akibat kerusakan jaringan. Mediator inflamasi, seperti contohnya histamin dan prostaglandin dapat melakukan perubahan pada pembuluh darah berupa vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas endotel, sehingga terjadi akumulasi cairan di ruang interstitial (Kumar, Abbas, & Aster, 2018).

Penanganan edema pun ditentukan berdasarkan etiologinya, edema akibat inflamasi ditangani menggunakan obat-obatan antiinflamasi, baik golongan steroid ataupun golongan non-steroid. Namun, obat-obatan tersebut jika dikonsumsi dalam jangka panjang akan menimbulkan kelainan pada organ tubuh seperti jantung, lambung, ginjal, hepar, dan lainnya (Kasturi, Palla, Baskhi, & Boggula, 2019). Penelitian yang dilakukan Idacahyati, dkk (2019) menunjukkan sebanyak 13 dari 52 pasien (25%) mengalami efek samping akibat penggunaan obat antiinflamasi golongan non steroid berupa mual, sakit di bagian lambung, tekanan darah meningkat dan melena. Oleh karena itu, beberapa peneliti mulai mengembangkan pengobatan tradisional yang



memanfaatkan tumbuhan dan bahan-bahan alami lainnya. Pengobatan tradisional dipercaya lebih sedikit efek sampingnya kepada tubuh.

Tumbuhan yang digunakan untuk meredakan inflamasi tentunya adalah tumbuh-tumbuhan yang mengandung senyawa antiinflamasi. Antiinflamasi dapat diperoleh dengan mengonsumsi makanan seperti buah-buahan dan sayur-sayuran. Adapula senyawa antiinflamasi yang paling sering ditemukan pada buah-buahan dan terbukti khasiatnya adalah flavonoid (Al-Khayri J. M., et al., 2022).

Ekstrak tumbuh-tumbuhan yang sudah diteliti dan terbukti efektif sebagai obat-obatan, salah satunya adalah semangka. Semangka sudah menjadi obat herbal yang biasa dikonsumsi di negara India dan negara tropis lainnya (Alka, Anamika, & Ranu, 2018). Pada buah semangka, seluruh bagiannya memiliki kandungan-kandungan yang berfungsi sebagai antiinflamasi (Sorokina, et al., 2021). Berdasarkan penelitian Neglo, dkk (2020) ditemukan bahwa kandungan antiinflamasi paling banyak berada di bagian kulit dan biji semangka. Penelitian mengenai biji semangka telah banyak dilakukan dan terbukti manfaatnya seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antifungal, *antihepatotoxicity*, *antiulcerative*, antidiare, dan analgetik. Lewat uji secara *in vitro*, biji semangka terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi karena ditemukannya senyawa fitokimia berupa flavonoid, terpenoid, dan steroid (Ishfahan & Setyawan, 2022)

Untuk menilai kemampuan biji semangka dalam mengobati edema, maka dilakukan uji eksperimental dengan hewan coba atau *in vivo*. Penelitian dilakukan dengan membentuk edema buatan pada salah satu bagian tubuh hewan coba. Edema dibentuk menggunakan injeksi bahan iritan berupa suspensi dari ekstrak rumput laut (karagenan) (M, Sangi, & Fatimah, 2020). Karagenan bekerja dengan melibatkan metabolisme asam arakidonat yang merupakan proses pembentukan mediator inflamasi. Mediator-mediator inflamasi yang tercipta akan membantu perpindahan cairan ke ruang

interstitial, sehingga terbentuklah edema. Karagenan dipilih sebagai induktor pada uji eksperimental ini karena lebih sederhana, dan mudah dilakukan (Triswanto & Handayani, 2018).

Uji eksperimental ini dilakukan dengan menggunakan tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* sebagai hewan coba. Karagenan disuntikkan pada telapak kaki tikus putih jantan untuk membentuk edema buatan. Sebelumnya, hewan uji diberi ekstrak tumbuh-tumbuhan yang diuji secara oral, kemudian akan diamati pengurangan ukuran edema dalam beberapa jam. (M, Sangi, & Fatimah, 2020).

Penelitian mengenai pengaruh biji semangka terhadap edema pada tikus putih jantan sendiri belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada telapak kaki tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan.

## **1.2 Rumusan masalah**

Apakah terdapat hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada telapak kaki tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan.

## **1.3 Tujuan penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada telapak kaki tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan.

## **1.4 Manfaat penelitian**

### **1.4.1 Manfaat bagi ilmu kedokteran**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terbaru mengenai khasiat biji semangka untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dalam bidang farmasi dan kedokteran sehingga bisa menjadi pengobatan alternatif secara tradisional untuk masalah inflamasi.

### **1.4.2 Manfaat bagi intitusi**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pembelajaran dan referensi bagi peneliti-peneliti selanjutnya dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian di atas, yaitu pada bidang kefarmasian.

### **1.4.3 Manfaat bagi peneliti**

Meningkatkan wawasan peneliti khususnya terkait hubungan ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema telapak kaki tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan.

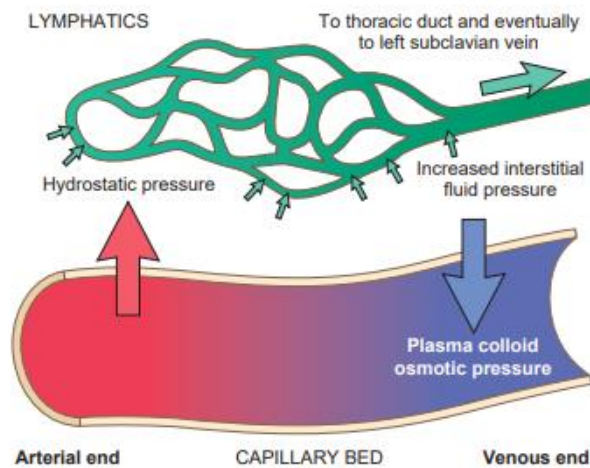
## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Edema**

##### **2.1.1 Definisi**

Edema adalah pembengkakan yang terjadi akibat peningkatan cairan di ruang interstisial (Lent-Schochet & Jialal, 2023). Cairan interstisial sendiri adalah cairan yang berada pada ruangan di antara sel, di luar pembuluh darah (Ernstmeyer & Christman, 2021). Normalnya, cairan interstisial berasal dari cairan vascular yang mengalami perpindahan akibat tekanan hidrostatik pembuluh darah dan tekanan osmotik koloid oleh protein plasma. Tekanan hidrostatik pada arteriolar akan mendorong cairan ke ruang interstisial, kemudian akan diseimbangkan oleh tekanan osmotik di ujung vena dengan menarik kembali cairan tersebut ke dalam pembuluh darah. Namun, beberapa molekul besar yang tidak dapat tertarik kembali akan dialirkan ke pembuluh limfatik. Oleh karena itu, peningkatan cairan interstisial dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti peningkatan tekanan hidrostatik pembuluh darah, penurunan tekanan osmotik koloid, obstruksi sistem limfatik, dan peningkatan permeabilitas endotel ataupun gabungan beberapa faktor tersebut. Edema dapat terbentuk dari cairan kurang protein (transudate) ataupun kaya protein (eksudat) (Kumar, Abbas, & Aster, 2018).



**Gambar 1.** Faktor-faktor edema (Kumar, Abbas, & Aster, 2018)

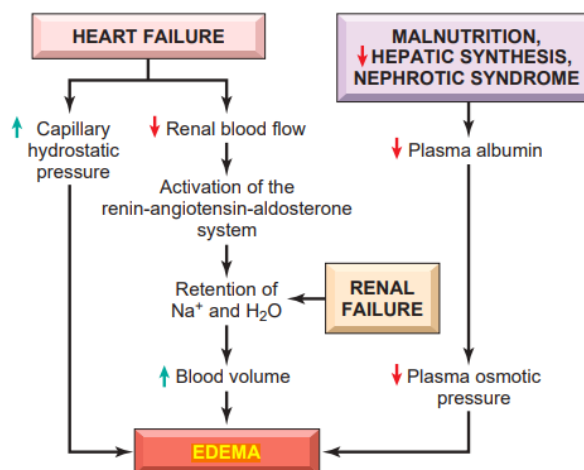
Secara klinis, gambaran dan letak edema akan berbeda-beda tergantung penyebabnya. Lokasi terjadinya edema paling umum adalah di jaringan subkutan, paru-paru, dan otak. Edema pada jaringan subkutan terbagi menjadi pitting dan non-pitting. Pada pemeriksaan fisik, edema yang membekas ketika ditekan dan membutuhkan beberapa detik untuk kembali disebut sebagai pitting edema. Sementara, edema yang tidak mengalami perubahan ketika diberi tekanan disebut sebagai non-pitting edema (Kumar, Abbas, & Aster, 2018).

### 2.1.2 Patofisiologi

Apa pun yang meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler, menurunkan tekanan osmotik, meningkatkan permeabilitas endotel, atau mengganggu drainase limfatik akan menyebabkan edema. Tekanan hidrostatik kapiler sendiri merupakan tekanan akibat gaya pada cairan dan zat-zat terlarutnya untuk mendorong keluar melewati membran kapiler (Ernstmeyer & Christman, 2021). Peningkatan tekanan hidrostatik menyebabkan cairan yang terdorong dari kapiler ke ruang interstisial akan lebih banyak. Hal ini umumnya disebabkan karena ukuran darah yang meningkat atau adanya penyumbatan pada ujung vena. Peningkatan ukuran darah disebabkan gagal jantung dan penyakit

ginjal, sedangkan sirosis atau gagal jantung kanan menyebabkan obstruksi vena (Kumar, Abbas, & Aster, 2018).

Tekanan osmotik koloid plasma didefinisikan sebagai tekanan yang cenderung menimbulkan osmosis cairan dari ruang interstitial kedalam kapiler. Penurunan tekanan osmotik ini akan mengurangi proses osmosis, sehingga banyak cairan yang tertinggal di ruang interstitial (Ernstmeyer & Christman, 2021). Hal ini umumnya terjadi pada kondisi hipoalbuminemia. Albumin berfungsi untuk menyumbang hampir setengah dari total plasma protein. Oleh karena itu, berkurangnya albumin akan mengurangi tekanan osmotik plasma. Gangguan ginjal seperti sindrom nefrotik dan gangguan pada hati merupakan penyebab utama hipoalbuminemia (Kumar, Abbas, & Aster, 2018).

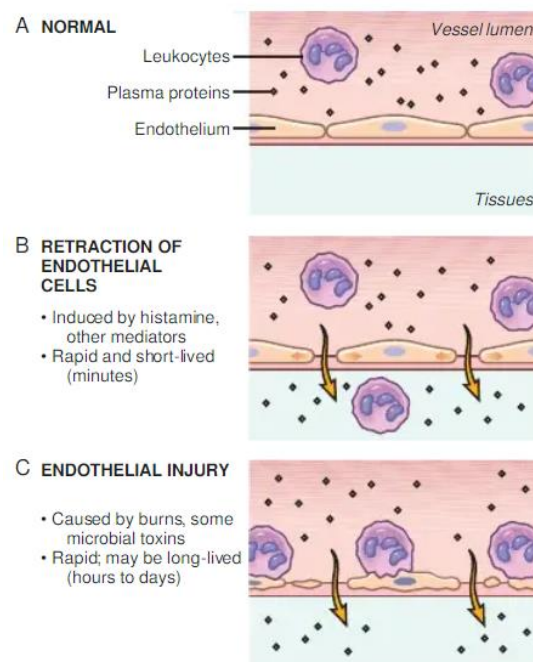


**Gambar 2.** Patofisiologi edema (Kumar, Abbas, & Aster, 2018)

Pada keadaan normal, sistem limfatik membantu mengalirkan kelebihan cairan interstitial sehingga dapat mencegah edema. Obstruksi pada limfatik menyebabkan cairan akan terakumulasi di ruang interstitial dan terjadi edema. Obstruksi limfatik umum terjadi akibat infeksi filariasis, tumor, fibrosis, ataupun kelainan bawaan (Kumar, Abbas, & Aster, 2018).

Faktor lainnya yang meningkatkan perpindahan cairan ke ruang interstitial adalah peningkatan permeabilitas endotel. Pada fungsi

normal, endotel dapat mengontrol permeabilitasnya untuk menyaring zat dan molekul dalam pembuluh darah. Sel endotel meningkatkan permeabilitas sebagai respon terhadap rangsangan lokal berupa kerusakan jaringan akibat inflamasi. Adanya trauma fisik atau toksin dari mikroba akan merangsang sel mast untuk mengeluarkan mediator-mediator inflamasi seperti histamin. Mediator histamin akan meregangkan sambungan antar sel endotel (cell junction), sehingga menciptakan celah. Adanya celah ini memungkinkan ekstravasasi cairan ke daerah yang terluka, sehingga jaringan di sekitarnya akan terakumulasi oleh cairan. Celah juga dapat tercipta akibat nekrosis endotel dan mediator inflamasi yang menyebabkan sel endotel membengkak dan mengalami retraksi. Selain itu, sel endotel yang merespon rangsangan inflamasi akan melepaskan molekul adhesi untuk membantu leukosit bermigrasi dari kapiler ke ruang interstisial (Darwin, Elfi, & Elvira, 2018).



**Gambar 3.** Peningkatan permeabilitas (Kumar, Abbas, & Aster, 2018)

Selain peningkatan permeabilitas, pada inflamasi juga terjadi peningkatan tekanan hidrostatis. Pada proses inflamasi, mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin akan dilepaskan oleh endotel

dan sel lainnya Untuk menciptakan dilatasi pembuluh darah. Vasodilatasi ini menyebabkan peningkatan aliran darah dan terjadi penyumbatan lokal pada aliran darah kapiler selanjutnya. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan tekanan hidrostatik kapiler dan pergerakan cairan dari kapiler. Pergerakan tersebut juga mengakibatkan penurunan tekanan osmotik, sehingga terbentuklah edema (Mumtazatti, 2019).

## 2.2 Karagenan

Karagenan adalah sulfat polisakarida yang diekstraksi dari rumput laut famili *Eucheuma*, *Chondrus*, dan *Gigartina*. Bentuknya berupa serbuk bewarna putih hingga kuning kecoklatan, ada yang berbentuk butiran kasar, hingga serbuk halus, tidak berbau, serta memberi rasa berlendir di lidah. Karagenan telah digunakan dalam berbagai bidang seperti formulasi obat, kosmetik, farmaso, industri makanan dan industri tekstil (Noor, Alamsjah, & Andriyono, 2021).

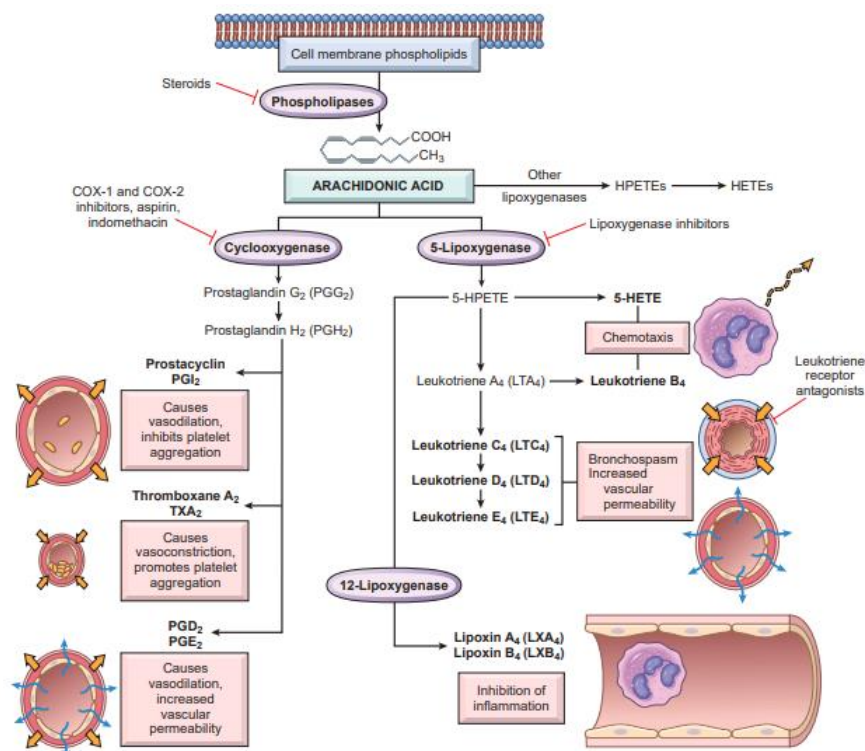
Karagenan sering digunakan dalam bidang kesehatan untuk uji eksperimental dengan hewan coba sebagai penilaian aktivitas antiinflamasi suatu zat (Borsani, et al., 2021). Berdasarkan penelitian tersebut, karagenan dijadikan sebagai senyawa iritan untuk menginduksi pembentukan edema akibat inflamasi. Uji antiinflamasi menggunakan karagenan dikatakan sederhana dan mudah dilakukan. Keuntungan dari menggunakan karagenan adalah tidak menimbulkan kerusakan jaringan, tidak menimbulkan bekas, dan berespon lebih peka terhadap obat antiinflamasi (Triswanto & Handayani, 2018).

Suspensi karagenan disuntikkan di bagian tubuh hewan coba, sehingga terbentuklah edema buatan yang dapat bertahan dalam beberapa jam. Karagenan menginduksi terjadinya edema melalui pelepasan mediator yang mengawali proses inflamasi. Tahap pertama (1-2 jam setelah injeksi karagenan), mediator inflamasi berupa histamin, serotonin, dan bradykinin dilepaskan oleh sel mast sebagai bentuk respon dari jaringan yang terluka. Pada tahap kedua (3-6 jam setelah injeksi), metabolisme asam arakidonat akibat



jaringan yang terluka menghasilkan mediator inflamasi berupa prostaglandin, leukotriene, dan sitokin-sitokin yang berhubungan (Karim, et al., 2019).

Asam arakidonat, merupakan salah satu substrat terpenting dalam mensintesis mediator inflamasi (Abdulkhaleq, et al., 2018). Sebagai reaksi terhadap kerusakan sel, maka membrane sel tersebut akan mengaktifkan enzim fosfolipase untuk mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat. Setelah asam arakidonat tersebut bebas, maka dengan cepat diubah menjadi mediator bioaktif. Mediator ini di sintesis oleh dua enzim bernama siklooksigenase dan lipooksigenase. Enzim siklooksigenase merubah asam arakidonat menjadi bentuk yang tidak stabil yaitu endoperoksida, yang kemudian menghasilkan prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin. Sementara enzim lipooksigenase merubah asam arakidonat menjadi hidroperoksida dan kemudian menghasilkan leukotriene dan lipoksin. Mediator-mediator tersebut memediasi setiap tahap inflamasi (Kumar, Abbas, & Aster, 2018).



**Gambar 4.** Metabolisme asam arakidonat

Selanjutnya, edema mengalami perkembangan yang cepat dan ukuran dapat bertahan maksimal 6 jam setelah diinjeksi karagenan (Anggraeni, 2020). Pada metode uji antiinflamasi, diinjeksikan karagenan 1% sebanyak 0,1 ml ke telapak kaki tikus putih jantan secara intraplantar (Karim, et al., 2019).

## **2.3 Antiinflamasi**

Antiinflamasi adalah obat yang dapat menghilangkan inflamasi yang disebabkan oleh non-mikroorganisme. Prinsip kerja antiinflamasi adalah dengan menghambat kerja enzim-enzim yang menyebabkan proses inflamasi terjadi

### **2.3.1 Obat antiinflamasi non-steroid**

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) adalah golongan obat yang memiliki khasiat analgetic, anapiretik, serta antiinflamasi. Mekanisme kerja golongan obat ini dengan menghambat enzim siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub>/PGH (Endoperoksid) terganggu. Hal tersebut akan menghambat produksi mediator inflamasi, sehingga terjadi penekanan aktivitas inflamasi (Imananta & Sulistyaningsih, 2018).

OAINS memiliki efek samping yang berhubungan dengan gangguan pencernaan (ulkus peptikum), perdarahan, hipertensi, dan masalah pada ginjal. Hal ini disebabkan mekanisme OAINS yang menghambat produksi prostaglandin dan prostasiklin. Terhambatnya kedua mediator inflamasi ini menyebabkan vasokonstriksi ginjal yang akan mempengaruhi fungsi fisiologis ginjal dan berefek pula pada hemodinamik pasien (Imananta & Sulistyaningsih, 2018).

### **2.3.2 Obat antiinflamasi steroid**

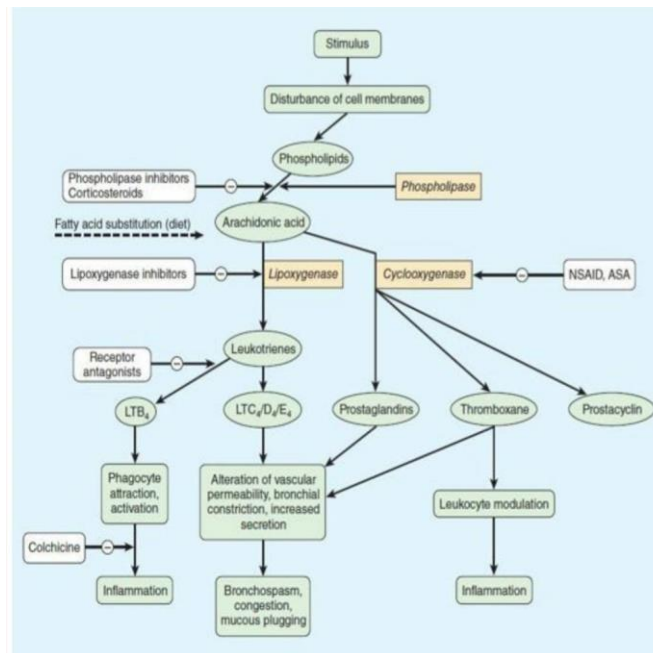
Steroid (glukokortikoid atau kortikosteroid) merupakan analog sintetik hormon steroid endogen yang diperoleh dari korteks adrenal yang

kemudian diproduksi secara sintesis untuk pengobatan (Dineen, Stewart, & Sherlock, 2019). Glukokortikoid sebagian besar terlibat dalam metabolisme dan memiliki efek immunosupresif, antiinflamasi, dan vasokonstriksi. Indikasi terapi steroid diantaranya adalah gangguan infeksi dan inflamasi, penyakit alergi dan autoimun, syok, penurunan hiperkalsemia, peningkatan ekskresi air, pengobatan hipoglikemia patologis, gangguan neurologis, gangguan hematologi, kelainan kulit, dan lainnya (Hodgens & Sharman, 2023).

Obat antiinflamasi steroid bekerja secara genetik dan non genetik. Mekanisme genetik dimediasi oleh reseptor glukokortikoid yang terletak intraseluler di dalam sitoplasma. Setelah berikatan, steroid bertranslokasi ke dalam nukleus yang selanjutnya mempengaruhi transkripsi gen. Hal tersebut menyebabkan penghambatan ekspresi dan translasi gen untuk leukosit inflamasi dan sel struktural seperti epitel. Tindakan ini menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adhesi sel, dan enzim lain yang terlibat dalam respons inflamasi. Mekanisme non genetik di mediasi melalui reseptor glukokortikoid yang terikat pada membran. Steroid akan mengganggu metabolisme arakidonat dengan menghambat enzim fosfolipase A2, sehingga mencegah terbentuknya asam arakidonat serta metabolitnya seperti prostaglandin, leukotrin, tromboksan, dan prostasiklin. Kortikosteroid dalam konsentrasi tinggi juga akan menghambat produksi sel B dan sel T (Hodgens & Sharman, 2023).

Berbeda dengan OAINS yang bekerja pada tingkat molekul, steroid bekerja pada tingkat genetik dengan menekan transkripsi beberapa ekspresi gen yang diinduksi sitokin. Hal ini menyebabkan efek obat steroid muncul lebih lama dibandingkan non-steroid. Meskipun efek antiinflamasinya lebih baik dibanding OAINS, namun efek sampingnya lebih berbahaya pada dosis tinggi dan penggunaan lama. Efek samping dari obat ini adalah hiperglikemia, obesitas yang meningkatkan resiko

penyakit jantung, osteoporosis, fraktur, dan gangguan pada kulit (Ahmed, et al., 2020).



**Gambar 5.** Mekanisme obat antiinflamasi (Katzung & Trevor, 2015)

## 2.4 Semangka (*Citrullus lanatus*)

Semangka (*Citrullus lanatus*) adalah tanaman yang berasal dari daerah iklim tropis dan subtropis afrika selatan, yang kemudian menyebar ke berbagai negara seperti Cina, Jepang, dan Indonesia. Semangka termasuk dalam kelompok labu-labuan (*Cucurbitaceae*), melon (*Cucumis melo*), dan ketimun (*Cucumis sativus*) (Cahyadi, 2020).

### 2.4.1 Taksonomi semangka (*Citrullus lanatus*)

Klasifikasi buah semangka menurut Kuswandi & Marta (2021) adalah sebagai berikut :

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo (bangsa) : *Cucurbitales*

Famili (suku) : *Cucurbitaceae*

Genus (marga) : *Citrullus*

Spesies : *Citrullus lanatus*



**Gambar 6.** Buah semangka (Cahyadi, 2020)

#### **2.4.2 Morfologi semangka (*Citrullus lanatus*)**

Semangka adalah tanaman musim panas dan tidak tahan dingin, oleh karena itu tanaman ini membutuhkan intensitas Cahaya dan suhu yang tinggi untuk dapat berkembang (Olusegun, 2019). Semangka memiliki batang yang berwarna hijau, berlekuk-lekuk, Panjang, dan dapat bercabang 2-3 cabang. Tanaman ini berakarnya serabut, karena itu semangka menghendaki tanah yang gembur. Daun berwarna hijau dengan bentuk meruncing dan bagian tepi menyirip. Bunga dari tanaman semangka kecil dan tidak begitu terlihat, mahkota bunga berwarna kuning dengan kelopak berwarna hijau (Yustikarini, 2022). Semangka terdiri dari 68% daging, 30% kulit dan 2% biji dari total berat buah (Shina, Saminu, Zainab, & Adeleye, 2022). Buah semangka tumbuh di ketiak tangkai daun, berbentuk bulat atau lonjong. Warna kulit buahnya berwarna hijau kekuningan, berbintik atau bergaris hijau yang lebih tua. Warna daging buahnya bervariasi dari kuning, hijau, sampai merah tua. Daging buah berupa remah yang mengandung banyak air. Biji buah semangka terletak agak di Tengah, berbentuk pipih memanjang, berwarna merah terang, coklat, hingga hitam (Yustikarini, 2022).

#### **2.4.3 Kandungan biji semangka (*Citrullus lanatus*)**

Biji semangka mengandung makro mineral seperti potassium (K) sebesar 421.5-70.9  $\mu\text{g/mL}$ , kalsium (Ca) sebesar 343.1-2.46  $\mu\text{g/mL}$ ,

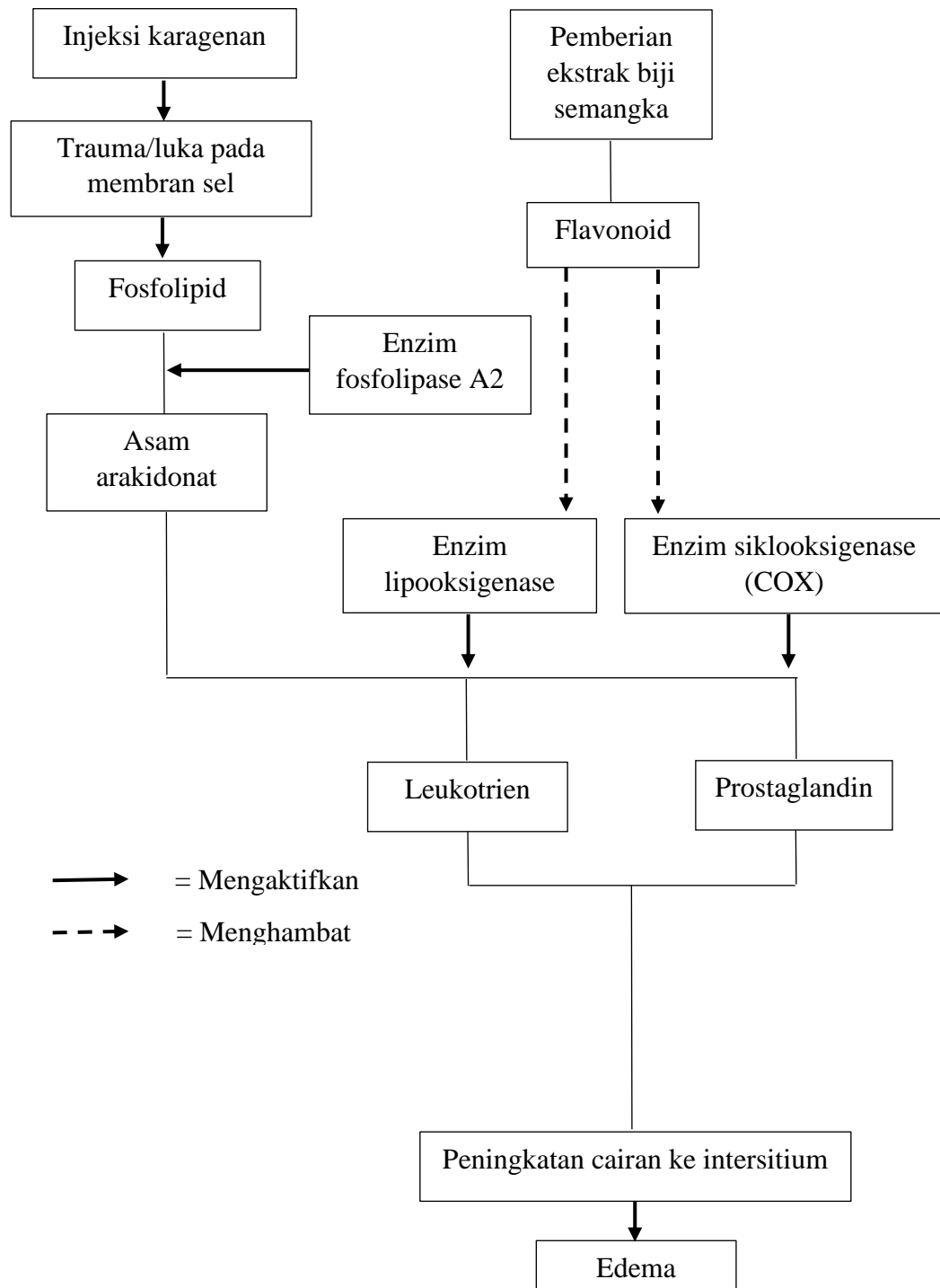
dan magnesium (Mg) sebesar 72.1-11.9  $\mu\text{g/mL}$  (Sulieman & Ibrahim, 2022). Biji semangka mengandung senyawa fitokimia berupa flavonoid, alkaloid, tannin, terpenoid, glikosid, dan steroid (Ishfahan & Setyawan, 2022). Berdasarkan penelitian Mogotlane, Mokwala & Mangena (2018), senyawa flavonoid pada biji semangka berada pada kisaran 0.015-0.347 mg/g. Biji semangka juga memiliki 35%-40% kandungan minyak dan 86% lemak tak jenuh adalah asam linoleat (Sulieman & Ibrahim, 2022).

Senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, tannin, saponin, alkaloid, dan terpenoid sudah terbiasa menjadi bahan aktif berbagai obat dikarenakan memiliki aktivitas farmakologis seperti antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, analgetik, dan lainnya (Jebir & Mustafa, 2022). Peran antiinflamasi dipegang oleh flavonoid dengan menghambat pelepasan asam arakidonat. Flavonoid menghambat terbentuknya enzim siklooksigenase dan enzim lipooksigenase. Selain itu, flavonoid juga dapat menurunkan adhesi leukosit serta menurunkan migrasi leukosit, sehingga menghambat terakumulasinya cairan di interstisial (Pramitaningastuti & Anggraeny, 2017). Senyawa lain seperti terpenoid juga bermanfaat sebagai antiinflamasi dengan menghambat produksi prostaglandin dan sitokin leukotrien sehingga mediator inflamasi seperti leukotrin dan prostaglandin tidak terbentuk. Keberadaan flavonoid dan terpenoid dapat memendekkan durasi pembentukan radang, dan mempercepat munculnya reaksi penyembuhan dan kolagenasi. Selain itu, senyawa seperti tannin dan alkaloid berperan sebagai antioksidan dan antimikroba, sementara senyawa saponin berperan sebagai antiseptik (Akhmadi, Utami, & Annisaa, 2022).

Penelitian mengenai manfaat biji semangka sebagai pengobatan alternatif sudah banyak dilakukan. Penelitian mengenai manfaat biji semangka sebagai antiinflamasi telah dilakukan oleh Chen, dkk (2023) dengan membuktikan bahwa kandungannya dapat menekan aktifnya mediator

inflamasi, sehingga kerusakan hati akibat inflamasi dapat dicegah pada tikus percobaan. Lewat uji secara *in vitro* oleh Ishfahan & Setiawan (2022) dinyatakan bahwa biji semangka memiliki sifat antimikroba dan antiinflamasi dikarenakan kandungan metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, tannin, terpenoid, glikosid, dan steroid. Untuk membuktikannya lebih lanjut, uji antiinflamasi biji semangka perlu dilakukan secara *in vivo* kepada hewan coba dengan menentukan penurunan ukuran edema.

## 2.5 Kerangka teori



**Gambar 7.** Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep



**Gambar 8.** Kerangka Konsep

## 2.7 Hipotesis

Hipotesis nol (H<sub>0</sub>) :

Tidak terdapat hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada tikus putih (*rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan.

Hipotesis kerja (H<sub>1</sub>) :

Terdapat hubungan pemberian ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada tikus putih (*rattus novergicus*) jantan yang diinduksi karagenan.

## **BAB III** **METODE PENELITIAN**

### 3.1 Desain penelitian

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah studi analitik kuantitatif eksperimental dengan metode *true experiment post test–only control group design* dalam menguji efek ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan edema pada tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley*.

### 3.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan November-Desember. Pemeliharaan tikus dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Perlakuan dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### 3.3 Sampel penelitian

#### 3.3.1 Populasi

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang telah divalidasi dan dibawa dari *animal vet laboratory* di Institut Pertanian Bogor (IPB).

#### 3.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* (*Rattus norvegicus*) karena organ-organ yang dimilikinya memiliki kesamaan dengan manusia. Tikus putih yang dipilih adalah yang berkelamin jantan dikarenakan karena mereka tidak mengalami menstruasi dan kehamilan, sehingga hasil penelitian akan lebih stabil (Mustafa & LK, 2018). Selain itu tikus putih jantan memiliki kecepatan metabolisme obat yang lebih tinggi dan kondisi biologis yang lebih baik dibanding tikus betina. Tikus putih jantan yang dipilih memiliki umur 3 – 4 bulan dengan berat badan 200-250 gram. Hewan uji yang digunakan untuk penelitian ditentukan dari perhitungan

rumus Frederer dengan membagi 4 kelompok percobaan. Rumus Frederer meliputi :

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok

Penelitian ini menggunakan empat kelompok perlakuan sehingga t = 4, maka didapatkan :

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$(4 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$3(n - 1) \geq 15$$

$$3n - 2 \geq 15$$

$$3n \geq 17$$

$$n \geq 5,6$$

Berdasarkan perhitungan tersebut maka didapatkan jumlah sampel yang dibutuhkan adalah lima ekor tikus di masing-masing kelompok perlakuan.

### 3.3.3 Teknik sampling

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simple random sampling*, yaitu dengan melakukan penempatan tikus ke dalam 4 kelompok percobaan secara acak atau randomisasi.

### 3.3.4 Kriteria inklusi

1. Tikus putih jantan *Sprague-Dawley*.
2. Usia 3-4 bulan
3. Tikus dalam keadaan sehat, yaitu memiliki nafsu makan yang baik, aktif, dan bulu tidak rontok.

4. Tikus tidak ada kelainan anatomi telapak kaki sebelum perlakuan

### 3.3.5 Kriteria eksklusi

1. Mengalami penurunan berat badan >10% setelah masa adaptasi
2. Tikus sakit atau mati selama penelitian berlangsung

## 3.4 Kelompok perlakuan

Pembagian kelompok perlakuan pada penelitian ini dijelaskan pada **tabel 1**, yaitu :

**Tabel 1.** Kelompok perlakuan

Kelompok	Jumlah pengulangan	Perlakuan
Kontrol negatif	5	Diberikan aquades
Dosis 1	5	Diberikan ekstrak biji semangka dosis 250 mg/kgBB
Dosis 2	5	Diberikan ekstrak biji semangka dosis 500 mg/kgBB
Dosis 3	5	Diberikan ekstrak biji semangka dosis 1000 mg/kgBB

## 3.5 Variabel penelitian

### 3.5.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi dari dosis ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*).

### 3.5.2 Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah penurunan edema pada tikus putih jantan.

## 3.6 Definisi operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dijelaskan pada **tabel 2.**, yaitu :

**Tabel 2.** Definisi operasional

Variabel	Definisi	Cara pengukuran	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
Pemberian ekstrak biji semangka	Jumlah dosis ekstrak biji semangka yang diberikan secara oral pada tikus dalam satuan mg per berat badan (BB)	Pengukuran ekstrak biji semangka disesuaikan dengan konsentrasi dan jumlah yang dibutuhkan	Neraca analitik (ketelitian 0,0001 gram)	0: tidak diberi ekstrak biji semangka; 1: diberi ekstrak biji semangka dosis 250 mg/Kg/BB, 2: diberi ekstrak biji semangka dosis 500 mg/Kg/BB, 3: diberi ekstrak biji semangka dosis 1000 mg/Kg/BB	Kategorik
Penurunan ukuran edema kaki tikus	Ukuran telapak kaki tikus sebelum dan sesudah di induksi dengan karagenan, dihitung dalam satuan inch	Kaki belakang diukur secara vertikal, tiap 1 jam dengan rumus persentase inhibisi edema	Jangka sorong	Persentase penurunan ukuran edema	Numerik

### 3.7 Alat dan bahan

#### 3.7.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas : neraca analitik, spuit injeksi subplantar dan peroral 1 mL & 1 mL, oven, stopwatch, jangka sorong, rotary evaporator, kandang tikus, masker, sarung tangan, timbangan hewan, sonde, erlenmeyer, gelas beker, gelas ukur, tabung reaksi, batang pengaduk, spatula, kaca arloji, pipet tetes, hot plate, lumpang dan alu, label, aluminium foil.

#### 3.7.2 Bahan

Bahan utama yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) yang diperoleh dari Laboratorium

Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, Bandar Lampung. Pada penelitian ini digunakan bahan kimia berupa methanol 70%, karagenan sebagai penginduksi edema, dan NaCl fisiologis 0,9% sebagai pelarut karagenan.

### **3.8 Prosedur penelitian**

#### **3.8.1 Metode pembuatan ekstrak biji semangka**

Pembuatan ekstrak biji semangka dilakukan dengan beberapa cara sebagai berikut :

##### **a. Pengolahan**

Biji semangka yang telah diambil, dicuci hingga bersih dengan air mengalir dan dikeringkan menggunakan oven pada suhu 35° C. Biji semangka yang sudah kering dihaluskan dengan blender sehingga menjadi serbuk. Serbuk ditimbang dan dijauhkan dari cahaya matahari langsung sebelum di ekstraksi.

##### **b. Pembuatan ekstraksi**

Pembuatan ekstrak biji buah semangka adalah dengan cara maserasi. Maserasi dilakukan dengan cara menimbang 500 g serbuk biji buah semangka. Setelah ditimbang serbuk biji buah semangka direndam dengan metanol sebanyak 3000 ml selama 5 hari, dengan ditutup dan terlindung dari cahaya sekali sehari dilakukan pengadukan. Setelah 5 hari, disaring dengan kain *flannel* dan selanjutnya dilakukan penguapan. Kemudian, ekstrak kental akan diperoleh.

#### **3.8.2 Penentuan dosis ekstrak biji semangka**

Dosis ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) yang digunakan untuk KP1 adalah 250 mg/KgBB, KP2 adalah 500 mg/KgBB, dan KP3 adalah 1000 mg/KgBB didasarkan penelitian oleh Belemkar dan Shendge (2021) yang mengungkapkan bahwa dosis *lethal* ekstrak biji semangka kepada tikus adalah lebih dari dosis 2000 mg/KgBB. Pada penelitian

tersebut, peneliti menggunakan dosis sebesar 250, 500, dan 1000 mg/KgBB dan terbukti aman dikonsumsi oleh tikus (Belemkar & Shendge, 2021). Ketiga dosis tersebut dipilih menjadi dosis yang diteliti untuk uji antiinflamasi ini.

Hal ini berarti sebagai berikut :

a. Dosis untuk kelompok KP1

Pada tikus dengan berat 200 g maka dosis per ekor tikus sebesar:

$200 \text{ g} = 0,2 \text{ kg}$ , maka  $250\text{mg/KgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 50 \text{ mg}$  (per ekor tikus)

b. Dosis untuk kelompok KP2

Pada tikus dengan berat 200 g maka dosis per ekor tikus sebesar:

$200 \text{ g} = 0,2 \text{ kg}$ , maka  $500 \text{ mg/KgBB} \times 0,2 \text{ Kg} = 100 \text{ mg}$  (per ekor tikus)

c. Dosis untuk kelompok KP3

Pada tikus dengan berat 200 g maka dosis per ekor tikus sebesar:

$200 \text{ g} = 0,2 \text{ kg}$ , maka  $1000 \text{ mg/KgBB} \times 0,2 \text{ Kg} = 500 \text{ mg}$  (per ekor tikus)

### 3.8.3 Metode pembuatan larutan karagenan 1%

Sebanyak 100 mg karagenan ditimbang lalu di suspensikan dalam 10 ml larutan NaCl fisiologis 0,9% yang sebelumnya telah dipanaskan. Karagenan yang diinjeksikan sebanyak 0,1 ml

### 3.8.4 Penyiapan hewan uji

Hewan uji dikandangi dan dibiarkan beradaptasi dengan lingkungannya selama 14 hari. Kandang diberi ventilasi yang baik, dan selalu dijaga kebersihannya. semua hewan uji dipelihara dalam kondisi yang sama, diberikan makanan berupa pellet dan air minum. Sebelum percobaan tikus dipuaskan selama  $\pm 18$  jam dengan tetap diberi minum *ad libitum*.

### 3.8.5 Uji efek antiinflamasi

Tikus hanya diberi minum *ad libitum* tanpa makanan lain selama  $\pm$  18 jam sebelum percobaan. Pada hari pengujian, masing-masing hewan ditimbang dan diberi tanda pada kaki kirinya, kemudian ukuran kaki kiri tikus diukur menggunakan jangka sorong. Ukuran pertama dicatat sebagai ukuran awal ( $V_0$ ) yaitu ukuran sebelum diberi perlakuan.

Tikus dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan, kelompok kontrol negatif diberikan aquades 1 ml dan tiga kelompok lain diberikan bahan uji sesuai dosis yang telah direncanakan secara oral.

Telapak kaki kiri masing-masing tikus dibersihkan dengan etanol 70%. Kemudian telapak kaki tikus, disuntik secara intraplantar dengan 0,1 ml karagenan 1 %. Setelah 1 jam disuntikkan karagenan, ukuran kaki tikus diukur menggunakan alat jangka sorong setiap 1 jam selama 6 jam. Dihitung persen edema dan persen inhibisi edema (Serliandi, 2018).

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

Keterangan :

$V_t$  :Perubahan tingkat kebengkakan yang terjadi setiap 1 jam.

$V_0$  :Ukuran telapak kaki tikus tiap kelompok sebelum diinduksi karagenan.

$$\% \text{ inhibisi edema} = \frac{a-b}{a} \times 100\%$$

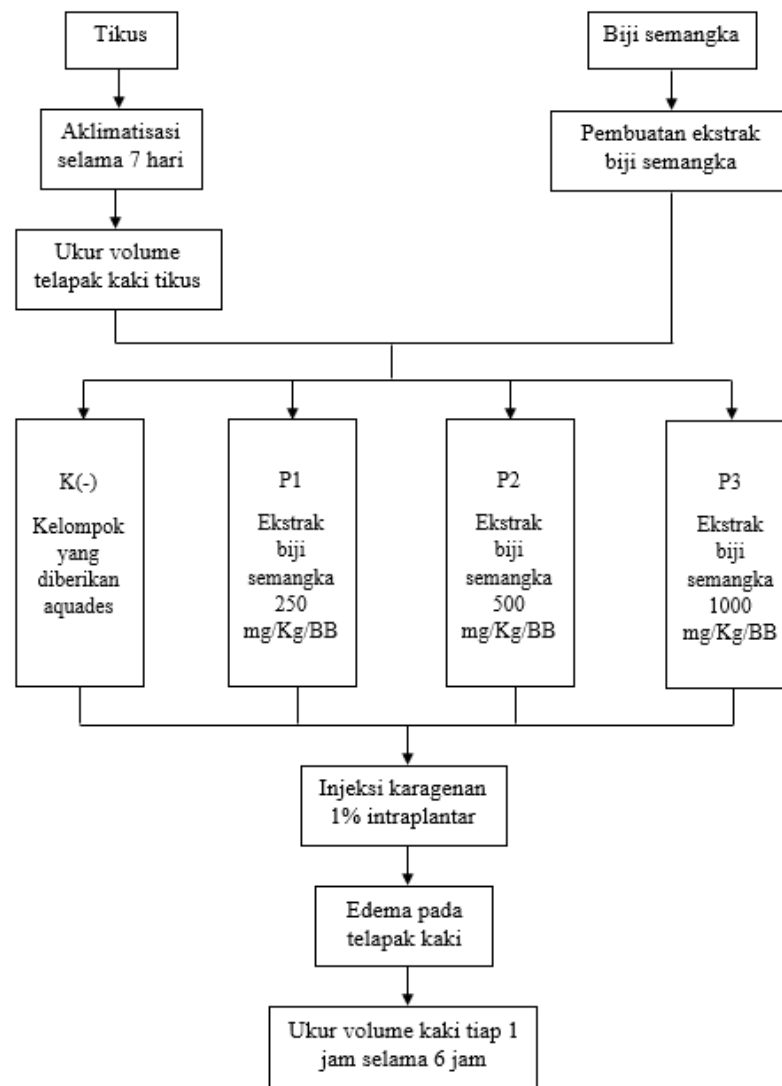
keterangan :

a : % edema pada kelompok kontrol negatif

b : % edema pada kelompok perlakuan



### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 9.** Alur penelitian

Keterangan Gambar :

- Kontrol Negatif (K(-)) : Diinjeksikan karagenan 1% 0,1 ml dan diberikan aquades 1 ml.
- Perlakuan 1 (P1) : Diinjeksikan karagenan 1% 0,1 ml dan diberikan ekstrak biji semangka 250 mg/KgBB.
- Perlakuan 2 (P2) : Diinjeksikan karagenan 1% 0,1 ml dan diberikan ekstrak biji semangka 500 mg/KgBB.
- Perlakuan 3 (P3) : Diinjeksikan karagenan 1% 0,1 ml dan diberikan ekstrak biji semangka 1000 mg/KgBB.

### 3.10 Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis dengan uji Saphiro-Wilk dikarenakan sampel yang digunakan kurang dari 50. Uji dilakukan untuk menilai data terdistribusi normal atau tidak. Kemudian, uji homogenitas data menggunakan uji Levene untuk mengetahui apakah data memiliki varian yang sama atau tidak. Jika data terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji Analisis Varians (ANOVA). Jika didapatkan nilai  $p > 0,05$  menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan atau bermakna antar kelompok sehingga hipotesis nol ( $H_0$ ) ditolak. Jika didapatkan nilai  $p < 0,05$  menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan atau bermakna antar kelompok tersebut, sehingga hipotesis nol ( $H_0$ ) dipertahankan. Bila terdapat perbedaan bermakna pada uji ANOVA, analisis dilanjutkan dengan uji LSD.

Jika data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen, maka dipilih uji statistic non parametrik *Kruskal-Wallis* untuk menunjukkan ada atau tidaknya perbedaan signifikan antar kelompok. Selanjutnya bila terdapat perbedaan bermakna, maka dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

### 3.11 Etika Penelitian

*Ethical clearance* penelitian ini sudah didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung bernomer 238/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan ekstrak biji semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan ukuran edema pada tikus yang diinduksi karagenan.

#### **5.2 Saran**

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya adalah:

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai ekstrak biji semangka terhadap penurunan ukuran edema dengan dosis bertingkat yang lebih besar untuk mendapatkan dosis yang paling efektif.
2. Penelitian selanjutnya lebih baik menggunakan alat yang lebih modern seperti pletismometer digital agar perhitungan ukuran edema lebih akurat.
3. Penelitian selanjutnya lebih baik menggunakan alat tikus *holder* untuk membantu memegang tikus selama penelitian, sehingga tikus tidak memberontak dan membantu hasil pengukuran lebih akurat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Saad, M. Z., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 627-635.
- Ahmed, T., Archie, S. R., Faruk, A., Chowdhury, F. A., Shoyaib, A. A., & Ahsan, C. R. (2020). Evaluation of the Anti-Inflammatory Activities of Diclofenac Sodium, Prednisolone and Atorvastatin in Combination with Ascorbic Acid. *Antiinflamm Antiallergy Agents Medicinal Chemistry*, 291-301.
- Akhmadi, C., Utami, W., & Annisaa, E. (2022). Narrative Review: Senyawa Fitokimia dan Aktivitas Farmakologi Family Basellaceae Sebagai Obat Luka. *Journal of Research in Pharmacy*, 77-85.
- Alka, G., Anamika, S., & Ranu, P. (2018). A review on watermelon (*Citrullus lanatus*) medicinal seeds. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2222-2225.
- Al-Khayri, J. M., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B. V., Alessa, F. M., & Al-Mssallem, M. Q. (2022). Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*, 1-24.
- Al-Khayri, J., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B., Alessa, F., & Al-Mssallem, M. (2022). Flavonoid sebagai Molekul Antiinflamasi yang Potensial: Suatu Tinjauan. *molecule*, 2901.
- Anggraeni, F. W. (2020). *Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) pada Edema Kaki Tikus Wistar dengan Induksi Karagenan*. Jember: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi.
- Belemkar, S., & Shendge, P. N. (2021). Toxicity profiling of the ethanolic extract of *Citrullus lanatus* seed in rats: behavioral, biochemical and histopathological aspects. *Bioscience Reports*, 1-14.
- Borsani, B., Santis, R. D., Perico, V., Penagini, F., Pendezza, E., Dilillo, D., . . . D'Auria, E. (2021). The Role of Carrageenan in Inflammatory Bowel Diseases and Allergic Reactions: Where Do We Stand? *Nutrients*, 3402.
- Budiono, & Ristanti, R. S. (2019). Pengaruh Pemberian Contrast Bath Dengan Elevasi Kaki 30 Derajat Terhadap Penurunan Derajat Edema Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif. *Health Information Jurnal Penelitian*, XI, 91-99.

- Cahyadi, M. Y. (2020). *Pengaruh Variasi Kosentrasi Kombinasi Buah Semangka (Citrullus vulgaris) dan Buah Nanas (Ananas comosus) Terhadap Mutu Fisik Soothing Gel*. Malang: Poltekkes Putera Indonesia Malang.
- Darwin, E., Elfi, E. F., & Elvira, D. (2018). *Endotel Fungsi dan Disfungsi*. Padang: Andalas University Press.
- Dineen, R., Stewart, P. M., & Sherlock, M. (2019). Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy. *Clinical Endocrinology*, 3-14.
- Ernstmeyer, K., & Christman, E. (2021). *Nursing Fundamental*. Wisconsin: Chippewa Valley Technical College.
- Fong, M., & Crane, J. (2023, May 1). *Histology, Mast Cells*. Hentet fra National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499904/>
- Hodgens, A., & Sharman, T. (2023, May 1). *Corticosteroids*. Hentet fra StatPearls [Internet]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>
- Imananta, F. P., & Sulistyaningsih. (2018). Artikel Tinjauan: Penggunaan NSAIDs (Non Steroidal Antiinflammation Drugs) Menginduksi Peningkatan Tekanan Darah pada Pasien Arthritis. *Farmaka*, 72-79.
- Ishfahan, I., & Setyawan, E. I. (2022). Potensi Buah Semangka (Citrullus lanatus) Sebagai Bahan Aktif Sediaan Hair Tonic Alami: Literatur Review. *WORKSHOP DAN SEMINAR NASIONAL FARMASI 2022*, 352-370.
- Jebir, R. M., & Mustafa, Y. F. (2022). Watermelon Allsweet: A Promising Natural Source of Bioactive. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*, 652-666.
- Karim, N., Khan, I., Khan, W., Khan, I., Khan, A., Halim, S. A., . . . Al-Harrasi, A. (2019). Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activities of Asparacosin A Involve Selective Cyclooxygenase 2 and Inflammatory Cytokines Inhibition: An in-vitro, in-vivo, and in-silico Approach. *Frontiers in Immunology*, 1-11.
- Kasturi, J., Palla, P. R., Baskhi, V., & Boggula, N. (2019). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 442-448.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2015). *Basic & Clinical Pharmacology, Thirteenth Edition*. New York: McGraw Hill / Medical.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). *Robbins Basic Pathology, Tenth Edition*. Philadelphia: Elseiver.
- Kuswandi, & Marta, N. (2021). *Sukses Bertanam Semangka*. Rawamangun: Bumi Aksara.

- Leicht, B., Kennedy, C., & Richardson, C. (2022). Inflammatory Biochemical Mediators and Their Role in Myofascial Pain and Osteopathic Manipulative Treatment: A Literature Review. *Cureus*.
- Lent-Schochet, D., & Jialal, I. (2023, May 1). *StatPearls*. Hentet fra Physiology, edema: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537065/>
- M, D. A., Sangi, M. S., & Fatimah, F. (2020). Aktivitas Anti-inflamasi Ekstrak Etanol Tepung Pelepah Aren (Arenga pinnanta). *Chem. Prog*, 123-127.
- Mumtazatti, I. (2019). *Efektivitas Bawang Apel Dayak Antosianin Terhadap Perubahan Volume Edema Kaki Mencit yang Diinduksi Karagenin*. Jember: Universitas Jember.
- Mustafa, C. H., & LK, S. (2018). Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Salam (Szgium polyanthum, Wight. Walp) Terhadap Volume Urin Tikus Wistar Yang Diinduksi Dengan Streptozotocin (STZ). *MOTORIK Jurnal Ilmu Kesehatan*, 13, 73-91.
- Noor, H. M., Alamsjah, M. A., & Andriyono, S. (2021). Characterization of semi-refined kappa-carrageenan from Kappaphycus alvarezii with different solvents in Tanjung Sumenep. *The 1st International Conference on Biotechnology and Food Sciences*, 1-10.
- Olusegun, E. E. (2019). *Extraction, Purification and Characterization of Beta-Galactosidase (EC 3.2.1.23) From Watermelon Seed (Citrullus vulgaris)*. Ibafo: Mountain Top University.
- Pirahanchi, Y., & Sharma, S. (2023, July 11). *Physiology, Bradykinin*. Hentet fra National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537187/>
- Pramitaningastuti, A. S., & Anggraeny, E. N. (2017). Uji Efektifitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (Annonasquamosa. L) Terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8-14.
- Serliandi. (2018). *Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kol Banda (Pisonia grandis R.Br) pada tikus yang Diinduksi Karagenan dan Keamanannya pada Lambung*. Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Setiani, L. A., Moerfiah, & Yulianita. (2020). Uji Aktivitas Antiinflamasi Infusa Daun Afrika (Vernonia amygdalina) pada Tikus Putih yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 2685-5062.
- Shina, S. I., Saminu, M. Y., Zainab, L., & Adeleye, A. (2022). Proximate analysis and phytochemical screening of watermelon (citrullus lanatus) pulp, peels and seeds. *Dutse Journal of Pure and Applied Sciences*, 174-182.

- Sorokina, M., McCaffrey, K. S., Deaton, E. E., Ma, G., Ordovas, J. M., Perkins-Veazie, P. M., . . . Parnell, L. D. (2021). A Catalog of Natural Products Occurring in Watermelon—*Citrullus lanatus*. *Frontiers in Nutrition*, 1-18.
- Suliaman, A. M., & Ibrahim, S. E. (2022). Antioxidant and pharmacological activity of watermelon (*Citrullus lanatus*) seed oil. I A. A. Mariod, *Multiple Biological Activities of Unconventional Seed Oils* (ss. 185-194). Sudan: Academic Press.
- Triswanto, S., & Handayani, F. (2018). Uji Efek Antiinflamasi Etanol Biji Lamtoro (*Leucaena leucocephala* L.) Terhadap Udem Telapak Kaki Mencit yang diinduksi Karagenin. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 84-89.
- Wenas, D. M., Aliya, L. S., & Janah, N. U. (2020). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) pada Edema Tikus. *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*, 75-84.
- Yustikarini, A. H. (2022). *Pertumbuhan dan Produksi Semangka (Citrullus lanatus) Akibat Perbedaan Dosis Pupuk NPK dan Pupuk Pelengkap Alkalis*. Lampung: Universitas Lampung.