

Ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) sebagai anti inflamasi dalam menurunkan jumlah neutrofil pada model tikus inflamasi: studi eksperimental

Dea Permata¹
Zahara Meilawaty^{2*}
Pudji Astuti²
Agustin Wulan Suci
Dharmayanti²
Sari Setyaningsih²
Rendra Christedy Prasetya²

¹Program Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia
²Departemen Biomedik, Patologi Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia

*Korespondensi
Email | zahara.fkg@unej.ac.id

Submisi | 8 Juni 2025
Revisi | 2 Juli 2025
Penerimaan | 16 Agustus 2025
Publikasi Online | 31 Agustus 2025
DOI: [10.24198/jkg.v37i2.61210](https://doi.org/10.24198/jkg.v37i2.61210)

p-ISSN 0854-6002
e-ISSN 2549-6514

Sitasi | Astuti P, Meilawaty Z, Permata D, Dharmayanti AWS, Setyaningsih S, Prasetya RC. Ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) sebagai anti inflamasi dalam menurunkan jumlah neutrofil pada model tikus inflamasi: studi eksperimental. J. Kedokt. Gigi Univ. Padjadjaran. 2025;37(2):222-229. DOI: [10.24198/jkg.v37i2.61210](https://doi.org/10.24198/jkg.v37i2.61210)



Copyright: © 2025 oleh penulis, diserahkan ke Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran untuk open akses publikasi di bawah syarat dan ketentuan dari Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRAK

Pendahuluan: Inflamasi adalah respons imun terhadap rangsangan berbahaya yang bertujuan untuk menghilangkan kerusakan dan memulai penyembuhan. Proses inflamasi dimulai dengan pelepasan neutrofil yang mengatur dan memperkuat respon inflamasi namun. Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (NSAID), seperti aspirin, sering digunakan sebagai anti inflamasi tetapi memiliki efek samping. Ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) yang kaya akan flavonoid, tanin, dan saponin, yang memiliki sifat anti-inflamasi dan penyembuhan luka dengan efek samping yang lebih sedikit dapat digunakan sebagai obat alami alternatif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kemampuan ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) dalam menurunkan jumlah neutrofil pada inflamasi akut dan subakut pada model tikus inflamasi. **Metode:** Penelitian ini adalah studi eksperimental in vivo menggunakan desain *serial group design*. Daun biduri diekstrak menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Dosis ekstrak daun biduri yang digunakan adalah 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB. Tikus wistar diinjeksi dengan karagenan 2% pada punggungnya secara subkutan sebagai model inflamasi. Sampel darah diambil pada interval tertentu untuk membuat hapusan darah, selanjutnya dilakukan penghitungan jumlah neutrofil. Analisis menggunakan *Two-way Anova* yang dilanjutkan dengan uji LSD. **Hasil:** Ekstrak daun *Calotropis gigantea* pada dosis 100 mg/Kg BB, 200 mg/Kg BB, dan 300 mg/Kg BB terbukti dapat mengurangi jumlah neutrofil, terutama pada hari ke-3, dengan dosis 300 mg/Kg BB memberikan hasil terbaik ($P=0,001$). **Simpulan:** Pemberian ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) dosis 300 mg/Kg BB memberikan hasil terbaik dalam menurunkan jumlah sel neutrofil pada inflamasi akut dan subakut pada model tikus inflamasi.

Kata kunci

Calotropis, inflamasi, neutrofill, karagenan

Calotropis gigantea leaf extract as an anti-inflammatory agent in reducing neutrophil count in an inflammatory rat model: an experimental study

ABSTRACT

Introduction: Inflammation is an immune response to harmful stimuli that serves to eliminate tissue damage and initiate healing. The inflammatory process begins with the release of neutrophils, which regulate and amplify the inflammatory response. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as aspirin, are commonly used to treat inflammation but may cause side effects. Biduri leaf (*Calotropis gigantea*) extract which is rich in flavonoids, tannins, and saponins, possesses anti-inflammatory and wound-healing properties with fewer side effects, making it a potential natural alternative medicine. This study aims to evaluate the effectiveness of biduri leaf extract (*Calotropis gigantea*) in reducing the number of neutrophils during acute and subacute inflammation in an experimental rat model. **Methods:** This study is an in vivo experimental study using a serial group design. Biduri leaves were extracted using the maceration method with 70% ethanol as the solvent. The biduri leaf extract was administered at doses of 100 mg/kg BW, 200 mg/kg BW, and 300 mg/kg BW. Wistar rats were injected subcutaneously with 2% carrageenan on the dorsal region to induce inflammation. Blood samples were collected at predetermined intervals to prepare blood smears, followed by neutrophil counting. Data were analyzed using two-way ANOVA followed by the LSD post-hoc test. **Results:** *Calotropis gigantea* leaf extract at doses of 100 mg/Kg BW, 200 mg/Kg BW, and 300 mg/Kg BW significantly reduced neutrophil counts, particularly on day 3, with the 300 mg/Kg BW dose showing the most pronounced effect ($p=0.001$). **Conclusion:** Administration of biduri leaf (*Calotropis gigantea*) extract at a dose of 300 mg/Kg BW demonstrated the highest effectiveness in reducing neutrophil count during acute and subacute inflammation in an inflammation rat model.

Keywords

Calotropis, inflammation, neutrophil, carrageenan

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respons sistem kekebalan terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, sel-sel yang rusak, senyawa toksik, atau radiasi. Fungsi utamanya adalah menghilangkan rangsangan yang merusak serta memulai proses penyembuhan. Dalam kedokteran gigi, inflamasi dapat dijumpai dalam berbagai penyakit seperti pulpitis, periodontitis, gingivitis, karies, dan kondisi lainnya.¹ Inflamasi akut biasanya berlangsung singkat dan merupakan respon awal tubuh untuk membatasi kerusakan serta memulai proses perbaikan jaringan.² Namun, jika tubuh tidak dapat mengatasi inflamasi ini dalam waktu singkat, kondisi ini akan berkembang menjadi inflamasi kronis.³

Fase inflamasi dimulai dengan pelepasan neutrofil polimorfonuklear (PMN), yang merupakan mediator seluler utama dari respons inflamasi akut. Neutrofil bermigrasi dari darah ke tempat cedera sebagai hasil dari vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular setelah degranulasi basofil atau sel mast, aktivasi komplemen, atau pelepasan prostaglandin dan leukotrien. Neutrofil berperan dalam inflamasi dengan melepaskan faktor yang dapat mengatur peradangan dan mengaktifkan sel imun lainnya.^{4,5} Neutrofil aktif selama 24-48 jam pertama, dan setelah 2-3 hari, populasi neutrofil berkurang dan area luka didominasi oleh monosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag, yang kemudian bertransisi menjadi infiltrat sel inflamasi campuran antara akut dan kronis yang disebut fase subakut.^{6,7}

Terdapat beberapa mediator yang berperan dalam respon inflamasi, seperti histamin, bradikinin, sitokin, dan prostaglandin. Histamin dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Aliran sel darah merah akan menjadi semakin lambat dan menggumpal, sehingga sel darah putih akan terdesak ke pinggir dan menumpuk. Terdesaknya sel darah putih kemudian akan menyebabkan cairan keluar dari pembuluh darah dan berkumpul dalam jaringan atau yang diketahui sebagai edema. Bradikinin juga menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler serta merangsang reseptor nyeri sebagai mekanisme protektif. Sitokin meningkat dalam respons terhadap mikroorganisme dan cedera jaringan dan akan disintesis oleh hati. Prostaglandin menyebabkan radang yang berpotensi kuat setelah bergabung dengan mediator lainnya.⁸

Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) adalah obat pereda nyeri (analgesik) yang paling umum digunakan. Aspirin adalah salah satu jenis OAINS yang digunakan sebagai agen anti inflamasi. Meskipun efektif, OAINS dapat menyebabkan efek samping seperti iritasi lambung, nefrotoksitas, dan hepatotoksitas.^{9,10} Oleh karena itu, diperlukan obat alternatif yang lebih aman, seperti ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*), yang dikenal memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan efek samping yang lebih sedikit.

Daun biduri adalah tanaman yang kaya akan glikosida, alkaloid, flavonoid, dan tanin, yang diketahui memiliki aktivitas anti-inflamasi, analgesik, antioksidan, antimikroba, dan penyembuhan luka.¹¹⁻¹⁴ Daun widuri (*Calotropis gigantea*) dengan dosis 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB dapat membantu mengurangi radang pada organ lambung.¹⁵

Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian kemampuan daun biduri mengacu pada penelitian yang dilakukan sebelumnya, namun menggunakan dosis diatasnya. Berdasarkan hal tersebut, penulis ingin melakukan penelitian mengenai kemampuan ekstrak daun biduri sebagai obat alternatif dari OAINS dalam menurunkan jumlah neutrofil pada inflamasi akut dan subakut pada model tikus inflamasi dengan dosis 100 mg/Kg BB, 200 mg/Kg BB, dan 300 mg/Kg BB. Kebaruan penelitian ini adalah untuk memberikan bukti ilmiah bahwa ekstrak daun biduri yang dikenal dalam pengobatan tradisional, tetapi belum banyak dieksplorasi secara ilmiah sebagai antiinflamasi yang memiliki efek menurunkan jumlah neutrofil, sel utama dalam fase akut inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kemampuan ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) dalam menurunkan jumlah neutrofil pada inflamasi akut dan subakut pada model tikus inflamasi.

METODE

Penelitian merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *serial group design*, yang dilaksanakan pada Agustus-Desember 2024. Daun biduri (*Calotropis gigantea*) diperoleh dari Pantai Watu Ulo, Jember. Daun biduri diekstrak dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%. Daun biduri sebanyak 10 kg dan dibersihkan pada air mengalir, dan diangin-anginkan dalam suhu ruang selama kurang lebih 1 minggu. Kemudian daun biduri di oven dengan suhu 40°C sampai daun benar-benar kering, yaitu selama kurang lebih 5x24 jam.

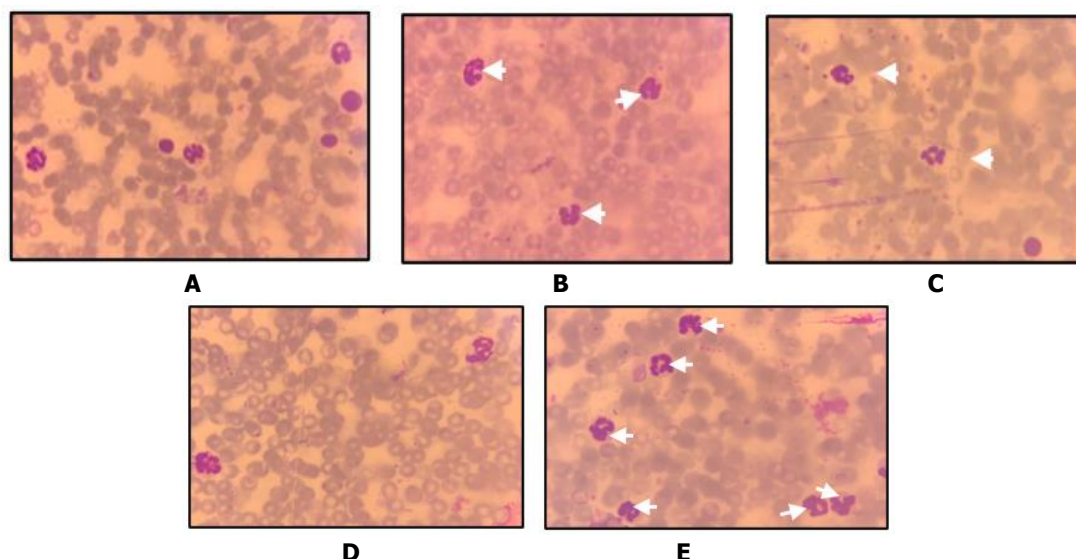
Daun diserbukkan menggunakan blender dan diayak dengan ayakan berukuran 60 mesh. Ekstrak dibuat dengan metode maserasi, yaitu dengan menimbang serbuk halus daun biduri dengan total 967 gram. Bubuk simplisia dimasukkan ke dalam wadah tertutup dan dicampur dengan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 selama tiga hari dengan menggunakan *shaker*. Larutan disaring menggunakan corong kaca yang dilapisi kertas saring/vacuum filtrate untuk memisahkan filtrat dan residu. Hasilnya ditampung pada erlenmeyer, kemudian dilakukan pemekatan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C dan putaran 90 rpm sehingga diperoleh ekstrak kental daun biduri.

Tikus Wistar Jantan dengan berat badan 150-200 gram sebanyak 25 ekor diinjeksi karagenan (Sigma) 2% sebanyak 0,2 ml pada bagian punggung secara subkutan yang akan menimbulkan inflamasi. Setelah itu ditunggu selama 6 jam untuk mendapatkan efek inflamasi yang maksimal. Tikus Wistar Jantan dikelompokkan secara acak dalam 5 kelompok. Kelompok I sebagai kelompok kontrol negatif diberikan aquadest. Kelompok II sebagai kontrol positif diberikan aspirin. Kelompok III adalah kelompok perlakuan coba dengan pemberian ekstrak daun biduri dosis 100 mg/Kg BB, kelompok IV diberikan ekstrak daun biduri dosis 200 mg/Kg BB, dan kelompok V diberikan ekstrak daun biduri dosis 300 mg/Kg BB. Pemberian dilakukan per oral dengan volume 0,02 ml/gr BB setiap hari mulai dari hari ke-0 (setelah pembentukan inflamasi), hari ke-1, dan hari ke-3 dengan dosis 2 kali sehari. Tikus tidak sehat atau mati selama penelitian dimasukkan dalam kriteria eksklusi.

Sampel darah diambil dari ekor tikus pada hari ke-0, hari ke-1, dan hari ke-3 setelah perlakuan dengan cara menusukkan jarum ke ujung ekor tikus. Darah pada ekor tikus kemudian diteteskan pada *object glass* untuk membuat hapusan darah. Hapusan darah yang sudah kering difiksasi dengan cara meneteskan methanol pada seluruh permukaan *object glass* sehingga bagian hapusan darah tertutup seluruhnya. Selanjutnya dilakukan pengecatan dengan pewarnaan *Giemsa*. Penghitungan jumlah sel neutrofil dilakukan menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 1000x pada sepuluh lapang pandang oleh tiga pengamat. Hasil dianalisis menggunakan uji *Two-way Anova*, dan dilanjutkan dengan uji *LSD Fisher*.

HASIL

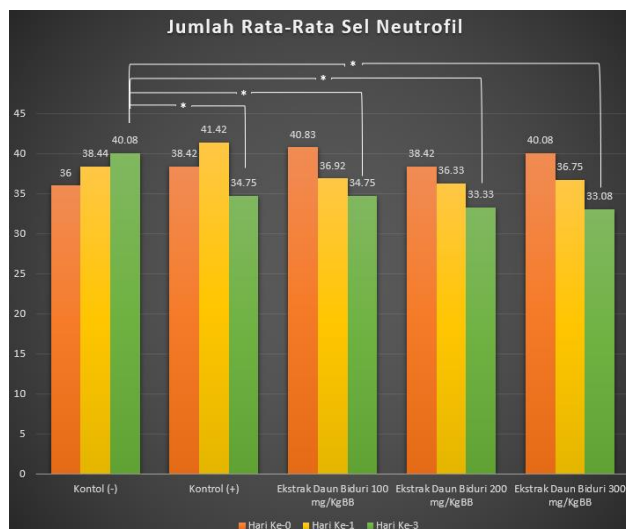
Sel neutrofil yang dihitung adalah sel dengan sitoplasma berwarna merah muda pucat dan intinya berbentuk seperti tapal kuda (stab) ataupun inti tersegmentasi menjadi beberapa lobus yang terhubung filamen kromatin tipis (segmen). Pengukuran jumlah neutrofil dilakukan pada tiga titik waktu, yaitu hari ke-0, hari ke-1, dan hari ke-3 setelah pemberian perlakuan. Gambaran sel neutrofil pada hari ke-3 bisa dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis sel neutrofil pada hari ke-3 dengan perbesaran 1000x (anak panah putih) (A) Kelompok K-, (B) Kelompok K+, (C) Kelompok EDB1, (D) Kelompok EDB2, (E) Kelompok EDB3

Hasil perhitungan jumlah neutrofil dapat dilihat pada Gambar 2. Jumlah rata-rata sel neutrophil pada hari ke-0 di seluruh kelompok relatif seragam. Hal ini menunjukkan bahwa inflamasi akibat induksi karagenan terjadi secara merata di seluruh kelompok. Hasil pengamatan hari ke-1, terjadi penurunan jumlah rata-rata sel neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun biduri; tetapi pada kelompok kontrol positif (K+) yang menerima aspirin sebagai agen anti inflamasi pembanding, dan kelompok kontrol negatif (K-) mengalami peningkatan jumlah rata-rata sel neutrofil.

Efek antiinflamasi ekstrak daun biduri pada hari ke-3 semakin jelas, ditandai dengan penurunan jumlah rata-rata sel neutrofil yang lebih signifikan. Penurunan terbesar terjadi pada kelompok EDB3, yang diberikan dosis tertinggi ekstrak daun biduri (300 mg/Kg BB). Jumlah rata-rata sel neutrofil pada kelompok kontrol positif (K+) juga mengalami penurunan, sebaliknya pada kelompok kontrol negatif (K-), jumlah rata-rata sel neutrofil terus meningkat.



Gambar 2. Jumlah rata-rata sel neutrofil

Tabel 1. Hasil Uji Two-way Anova

Univariate	P value
Hari	0,000*
Kelompok	0,189
Hari*Kelompok	0,002*

Keterangan (*): Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan Tabel 1, hasil uji menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada hari dan interaksi hari dan kelompok perlakuan.

Tabel 2. Hasil uji LSD

Kelompok	K-0	K-1	K-3	K+0	K+1	K+3	EDB1 0	EDB1 1	EDB1 3	EDB2 0	EDB2 1	EDB2 3	EDB3 0	EDB3 1	EDB3 3
K-0		0,242	0,030*	0,195	0,006*	0,514	0,016*	0,695	0,614	0,195	0,896	0,030*	0,794	0,155	0,121
K-1			0,298	0,896	0,094	0,072	0,195	0,434	0,072	0,896	0,298	0,012*	0,298	0,362	0,008*
K-3				0,362	0,514	0,006*	0,794	0,072	0,006*	0,362	0,041*	0,001*	1,000	0,055*	0,000*
K+0					0,121	0,055*	0,242	0,362	0,055*	1,000	0,242	0,008*	0,362	0,298	0,006*
K+1						0,001*	0,695	0,016*	0,001*	0,121	0,008*	0,000*	0,514	0,012*	0,000*
K+3							0,003*	0,298	1,000	0,055*	0,434	0,434	0,006*	0,362	0,362
EDB1 0								0,041*	0,003*	0,242	0,022*	0,000*	0,794	0,030*	0,000*
EDB1 1									0,298	0,362	0,794	0,298	0,072	0,896	0,055*
EDB1 3										0,055*	0,434	0,434	0,006*	0,362	0,362
EDB2 0											0,242	0,008*	0,362	0,298	0,006*
EDB2 1												0,121	0,041*	0,896	0,094
EDB2 3													0,001*	0,094	0,896
EDB3 0														0,055*	0,006*
EDB3 1															0,072
EDB3 3															

Berdasarkan Gambar 2 dan Tabel 2 juga diketahui bahwa hasil uji *Least Significant Difference* (LSD) menunjukkan bahwa kelompok yang mendapat ekstrak daun biduri (EDB1, EDB2, dan EDB3) memiliki perbedaan signifikan dibandingkan kontrol negatif (K-) pada hari ke-3 ($p < 0,05$). Hasil ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun biduri mampu menekan jumlah sel neutrofil secara signifikan pada fase inflamasi subakut.

PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk menganalisis kemampuan ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) dalam menurunkan jumlah neutrofil pada inflamasi akut dan subakut pada model tikus inflamasi. Model tikus inflamasi adalah tikus Wistar yang diinduksi karagenan 2% sebanyak 0,2 ml pada bagian punggung secara subkutan sehingga dapat memicu terjadinya inflamasi yang ditandai adanya kemerahan dan pembengkakan. Perhitungan jumlah neutrofil dihitung pada tiga titik waktu: Hari ke-0 pada saat karagenan telah mencapai volume maksimalnya, hari 1 setelah pemberian aspirin untuk kelompok K+ dan ekstrak daun biduri untuk kelompok EDB1, EDB2, dan EDB3, dan pada hari ke-3 yang merupakan fase inflamasi subakut.

Hari ke-0, di semua kelompok terjadi peningkatan jumlah sel neutrofil. Hal ini diduga karena proses inflamasi yang terjadi akibat induksi karagenan, di mana tahap awal inflamasi dimediasi oleh pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , yang memicu peningkatan migrasi sel neutrofil ke lokasi inflamasi. Inflamasi ini akan mencapai puncaknya pada jam ke-6, diikuti dengan peningkatan prostaglandin seperti PGE2 yang memperkuat respon inflamasi.^{16,17} Neutrofil, yang merupakan garis pertahanan pertama dalam sistem imun akan bermigrasi ke lokasi inflamasi dan melawan patogen dan kerusakan jaringan. Namun, karena masa hidup yang relatif singkat, hanya sekitar 24-48 jam, jumlahnya akan menurun secara alami pada proses berikutnya, yakni fase peralihan antara fase akut ke fase kronis yang disebut sebagai fase subakut.^{2,6,18,19}

Hasil analisis data hari ke-1, rata-rata jumlah sel neutrofil pada kelompok EDB1, EDB2, dan EDB3 mengalami penurunan jumlah sel neutrofil, kecuali pada kelompok K- yang diberikan aquadest. Penelitian lain juga menyebutkan masih terdapat peningkatan jumlah neutrofil pada hari ke-1 setelah pemberian *Spirulina platensis* pada luka insisi tikus yang terinfeksi *S. aureus*.²⁰ Hal ini diduga karena pada tahap awal inflamasi akan terjadi kenaikan jumlah sel neutrofil karena adanya migrasi sel neutrofil ke lokasi inflamasi untuk mengendalikan inflamasi, selain itu seluruh sitokin proinflamasi masih sangat aktif dalam merangsang sel neutrofil, sehingga terjadi kenaikan jumlah sel neutrofil yang masih belum dapat dihambat oleh aspirin ataupun ekstrak daun biduri.¹⁸

Hari ke-1, darah akan diambil pada 2 jam setelah pemberian aspirin atau ekstrak daun biduri. Waktu ini dipilih karena sesuai dengan Tmax atau waktu puncak konsentrasi plasma yang dimiliki aspirin dan flavonoid, kandungan fitokimia utama dalam biduri. Quercetin, yang merupakan jenis flavonoid, memiliki Tmax sekitar 1-3 jam, tergantung pada bentuk glikosidanya. Sedangkan aspirin memiliki Tmax sekitar 1-1,3 jam sehingga diambil pertengahan waktu sekitar 2 jam yang sekiranya dapat menunjukkan efek anti inflamasi pada aspirin dan ekstrak daun biduri pada awal pemberian.²¹

Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa hal, seperti pada hari pertama, dosis aspirin hanya cukup untuk menghambat COX-1 dan tidak secara signifikan menghambat COX-2. Akibatnya, COX-2 tetap aktif dan PGE2 tetap diproduksi, yang membantu kenaikan jumlah neutrofil. Selain itu, meskipun pemberian aspirin pada hari pertama dapat menghambat PGE2, efeknya belum cukup kuat untuk memberikan efek penurunan dikarenakan pada hari pertama inflamasi, molekul inflamasi seperti IL-8, IL-6 masih aktif menarik neutrofil, serta waktu paruh aspirin yang singkat yaitu sekitar 15-20 menit, sehingga membutuhkan waktu lebih lama serta dibutuhkan pengulangan dosis untuk dapat melihat dosis harian untuk menghasilkan efek kumulatif yang signifikan pada inflamasi. Hari pertama, jumlah enzim yang terinhibisi mungkin belum cukup untuk mempengaruhi inflamasi secara nyata.^{21,22}

Kelompok EDB1, EDB2, dan EDB3 pada hari ke-1 mengalami penurunan jumlah sel neutrofil, menunjukkan bahwa ekstrak daun biduri terbukti dapat menurunkan jumlah sel neutrofil pada inflamasi akut. Hal ini diduga karena kandungan flavonoid yang merupakan kandungan utama pada biduri, dapat langsung bekerja mengatur ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Selain itu, flavonoid dapat langsung menghambat COX-2 dibandingkan aspirin yang pada hari pertama hanya dapat menghambat COX-1 terlebih dahulu. Hal ini sejalan dengan penelitian Sivapalan *et al.*, yang menunjukkan bahwa kemampuan anti inflamasi ekstrak tumbuhan seperti biduri lebih baik daripada NSAID, ditinjau dari kemampuannya menghambat COX dan LOX.²³

Hasil rata-rata jumlah sel neutrofil pada hari ke-3 mengalami peningkatan pada kelompok K-, hal ini menunjukkan masih terjadi kenaikan neutrofil sehingga fase inflamasi berlanjut ke fase subakut.⁶ Selain itu, juga terjadi penurunan pada kelompok K+ yang berarti pemberian obat aspirin terlihat efektif untuk menekan inflamasi subakut dan dapat terlihat pada hari ke-3. Hal ini kemungkinan karena pada hari ke-3, fase inflamasi sudah memasuki fase subakut, dimana secara alami sel neutrofil akan mengalami penurunan dan efek pemberian aspirin kumulatif mendukung penurunannya dengan menghambat COX-1 dan COX-2.^{21,22} Penurunan sel neutrofil juga dialami oleh EDB1, EDB2, dan EDB3, hal ini karena sel neutrophil pada fase subakut sudah mengalami penurunan, dan karena adanya kandungan fitokimia ekstrak daun biduri, sehingga didapatkan penurunan jumlah sel neutrofil.

Berdasarkan hasil penelitian pada hari ke-3, diketahui bahwa kelompok K+, EDB1, EDB2, dan EDB3 memiliki efek yang serupa, yaitu sama-sama menyebabkan penurunan sel neutrofil. Penurunan jumlah sel neutrofil terbesar didapatkan pada kelompok EDB3, yaitu dosis 300 mg/Kg BB. Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian terdahulu milik Riong yang menyatakan bahwa dosis 100 mg/Kg BB dan 150 mg/Kg BB merupakan dosis optimal dalam memberikan efek anti inflamasi.¹⁵ Hal ini kemungkinan dapat disebabkan oleh kualitas tanah dan kandungan zat haranya. Tanah di India dan Indonesia memiliki sifat yang berbeda,

seperti perbedaan kandungan bahan organik dan mineral penting lainnya. Faktor-faktor ini dapat memengaruhi kandungan nutrisi yang diserap oleh tanaman, yang akan berdampak pada kadar senyawa bioaktif pada tanaman biduri yang berperan dalam aktivitas anti inflamasi.²⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Zulfikar pada tahun 2024 menemukan kandungan fitokimia dari ekstrak daun biduri yang dimaserasi oleh etanol memiliki beberapa kandungan yang bermanfaat sebagai anti inflamasi, seperti flavonoid, saponin, tannin, fenolik, alkaloid.²⁵ Senyawa-senyawa ini berperan penting dalam memodulasi aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme asam arakidonat (fosfolipase A2, siklooksigenase (COX), lipoksigenase (LOX)), serta modulasinya terhadap sekresi molekul proinflamasi lainnya. Selain itu, polifenol dalam ekstrak ini juga diduga dapat menghambat jalur inflamasi.

Flavonoid bekerja sebagai senyawa anti inflamasi melalui beberapa jalur seperti dengan penghambatan degenerasi neutrofil, penghambatan COX dan LOX, penghambatan pelepasan histamine, serta penghambatan akumulasi leukosit.²⁶ Tannin juga diduga dapat menghambat nitric oksida dan prostaglandin-E2 (PGE2, dan dapat memediasi ekspresi sitokin serta memiliki aktivitas yang dapat mengurangi peradangan atau pembengkakan.²⁷ Saponin yang terdapat di *C. gigantea* menurut penelitian Zulfikar *et al.* adalah saponin steroidal yang dapat bertindak langsung pada jalur asam arakidonat dan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, menghambat aksi makrofag, dan mengurangi aktivitas COX-2 dan PGE2.²⁵

Terpenoid dan fenolik dapat menghambat sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1-beta, dan IL-6, serta menginaktivasi enzim pro-inflamasi seperti LOX dan COX.^{28,29,30} Hasil penelitian yang dilakukan sejalan dengan berbagai tulisan yang menyatakan manfaat ekstrak daun biduri sebagai anti inflamasi dengan berbagai kandungan fitokimianya.^{23,26,31}

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah penelitian ini hanya melihat kemampuan ekstrak daun biduri dalam menurunkan neutrofil pada inflamasi akut dan subakut. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk melihat kemampuan ekstrak daun biduri pada inflamasi kronis.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun biduri (*Calotropis gigantea*) dosis 300 mg/Kg BB memberikan hasil terbaik dalam menurunkan jumlah sel neutrofil pada inflamasi akut dan subakut pada model tikus inflamasi. Implikasi penelitian lebih lanjut akan mengeksplorasi pemanfaatan ekstrak daun biduri dalam menurunkan inflamasi. Selanjutnya implikasi klinis dari penelitian adalah pengembangan obat antiinflamasi untuk meredakan berbagai kasus peradangan di bidang kedokteran, khususnya kedokteran gigi.

Kontribusi Penulis: Kontribusi peneliti "Konseptualisasi, ZM. dan PA.; metodologi, ZM, PA; penelitian, ZM, PA, DP; kurasi data, DP; penulisan penyusunan draft awal, DP; penulisan tinjauan dan penyuntingan, ZM; supervisi, ZM dan PA;.. Semua penulis telah membaca dan menyetujui Versi naskah yang diterbitkan."

Pendanaan: Penelitian ini tidak menerima dana dari pihak luar

Persetujuan Etik: Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember (No.2733/UN25.8/KEPK/DL/2024)

Pernyataan Dewan Peninjau Kelembagaan: Protokol penelitian pada hewan telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Gigi UNIVERSITAS JEMBER (No.2733/UN25.8/KEPK/DL/2024)

Pernyataan Persetujuan (Informed Consent Statement): Tidak berlaku, karena penelitian tidak melibatkan manusia

Pernyataan Ketersediaan Data: Ketersediaan data dapat diperoleh melalui email korespondensi penulis

Konflik Kepentingan: Tidak ada konflik kepentingan

DAFTAR PUSTAKA

1. Pohl S, Akamp T, Smeda M, Uderhardt S, Besold D, Krastl G, et al. Understanding dental pulp inflammation: from signaling to structure. *Front Immunol.* 2024;15:1–20. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1474466>

2. Sjuhada Oki A, Amalia N, Tantiana. Wound healing acceleration in inflammation phase of post-tooth extraction after aerobic and anaerobic exercise. *Sci Sports*. 2020;35(3):168.e1-168.e6. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2019.06.001>
3. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204-7218. doi: [10.18632/oncotarget.23208](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208).
4. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1803:57-79. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5
5. Riaz B, Sohn S. Neutrophils in Inflammatory Diseases: Unraveling the Impact of Their Derived Molecules and Heterogeneity. *Cells*. 2023 Nov 13;12(22):2621. <https://doi.org/10.3390/cells12222621>
6. Hannood S, Nasuruddin DN. Acute inflammatory response. *Nature*. 2024;206(4979):20. <https://doi.org/10.1038/206020a0>
7. Kumar MM, Abbas AK, Aster JC. Buku Ajar Patologi Dasar Robbins. Elsevier Health Sciences. 2019. P. 10.
8. Mamarimbing MS, Putra IGNAD, Setyawan EI. Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol tanaman patah tulang (*euphorbia tirucalli* L.). *Humantech J Ilm Multidisip Indo*. 2022;2(3):502-503. <https://doi.org/10.32670/ht.v2i3.1452>
9. Marifah R, Tjandra O. Survei pola penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) di Puskesmas Tanjungrejo Jekulo Kudus periode Januari-Juni 2019. *Tarumanegara Med J*. 2022;4(2):321-325. <https://doi.org/10.24912/tmj.v4i2.20817>
10. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Education. 2018. p. 14.
11. Danapur V, Annapurna G, Hadimani G. Standardization and biological activity of *Calotropis gigantea*. *Int J Sci Res*. 2023;9(IV). <https://doi.org/10.37421/2472-0992.2023.9.247>
12. Ningsih DS, Celik I, Abas AH, Bachtar BM, Kemala P, Idroes GM, et al. Review of the ethno-dentistry activities of *Calotropis gigantea*. *Malacca Pharm*. 2023;1(1):8-15. <https://doi.org/10.60084/mp.v1i1.31>
13. Ahmad W. Preliminary phytochemical, antimicrobial and photochemical study of *Calotropis gigantea* leaf extract. *Curr Chem Lett*. 2020;9(3):105-112. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2019.10.001>
14. Raja R, Kishore N, Sreenivasulu M, Rasoolbee SK, Nandini S, Ooha L, et al. *Calotropis gigantea*—botanical, pharmacological view. *J Med Plants Stud*. 2016;4(2):87-89.
15. Riong KK. Histopathological Overview of Gastric Induced by Aspirin® and Given Extract of Thistle Leaf (*Calotropis gigantea*) on Albino Rats. *J Basic Medl Veterin*. 2022;11(2):98-110. <https://doi.org/10.20473/jbm.v11i2.39770>
16. Dermiati T, Kamal A, Tibe F, Anggi V. Uji antiinflamasi ekstrak etanol kulit batang ceremai (*phyllanthus acidus* L.skell) terhadap edema kaki tikus. *Farmakologi J Farmasi*. 2018;15(1):1-8.
17. Widyarani S, Sugiyono, Akrom AM, Paryuni AD. Carrageenan-induced acute inflammation on back-skin of mice: histopathological features, number of inflammatory cells, and expression of COX-2, COX-1, and IL-6. *World's Veterinary J*. 2023;13(4):520-530. <https://doi.org/10.54203/SCIL.2023.WVJ55>
18. Tabtila U, Yunita SE, Pratama MN, Handajani J. Neutrophil count in the gingival wound healing process after apitoxin gel application (gingival wound healing model on Wistar rats). *Maj Kedokt Gigi Indo*. 2021;6(2):65. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.37084>
19. Riaz B, Sohn S. Neutrophils in inflammatory diseases: unraveling the impact of their derived molecules and heterogeneity. *Cells*. 2023;12(22):1-34. <https://doi.org/10.3390/cells12222621>
20. Misfa O, Utami R, Irenesia B, Marwan D. Efektivitas ekstrak spirulina platensis sebagai antiinflamasi terhadap jumlah neutrofil dan makrofag pada luka yang diinfeksi staphylococcus aureus pada tikus wistar. *Nommensen J Medic* 2022;8(1):34-38. <https://doi.org/10.36655/njm.v8i1.735>
21. Angiolillo DJ, Prats J, Delargyris EN, Schneider DJ, Scheiman J, Kimmelstiel C, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a novel phospholipid aspirin formulation. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(4):465-479. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01090-2>
22. Patrono C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2024;45(27):2362-2376. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae324>
23. Sivapalan S, Dharmalingam S, Venkatesan V, Angappan M, Ashokkumar V. Phytochemical analysis, anti-inflammatory, antioxidant activity of *Calotropis gigantea* and its therapeutic applications. *J Ethnopharmacol*. 2023;303:115963. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115963>
24. Wadhvani BD, Mali D, Vyas P, Nair R, Khandelwal P. A review on phytochemical constituents and pharmacological potential of: *Calotropis procera*. *RSC Adv*. 2021;11(57):35854-35878. <https://doi.org/10.1039/d1ra06703f>
25. Zulfikar T, Sutriana A, Rozaliyana A. Phytochemical screening of three extraction process of *calotropis gigantea*. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 1356. 2024;1-6. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1356/1/012082>
26. Pudji A, Meilawaty Z, Suci AW, Dharmayanti, Setyaningsih S. Penapisan fitokimia dan kandungan flavonoid total tanaman *Calotropis gigantea*: studi eksperimental laboratoris. *J. Kedokt. Gigi Univ. Padjadjaran* 2023;35(2):119. <https://doi.org/10.24198/jkg.v35i2.46685>
27. Tong Z, He W, Fan X, Guo A. Biological function of plant tannin and its application in animal health. *Front Vet Sci*. 2022;8:1-7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.803657>
28. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*. 2017;35(9):473-477. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>
29. Liu W, Cui X, Zhong Y, Ma R, Liu B, Xia Y. Phenolic metabolites as therapeutic in inflammation and neoplasms: Molecular pathways explaining their efficacy. *Pharmacol Res*. 2023;193:106812. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106812>
30. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*. 2018;10(11):1-23. <https://doi.org/10.3390/nu10111618>
31. Handoyo DLY, Rahman F, Potensi ekstrak daun widuri (*calotropis gigantea*) sebagai antiinflamasi secara topikal. *J Farmasi Tinctura* 2024;5(2):58-64