

UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL RIMPANG JAHE EMPRIT (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) DENGAN PENDEKATAN *IN VIVO*

Nailun Nashiroh, Aris Rosidah, Ike Widyaningrum*

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Inflamasi terbentuk dari respon proteksi tubuh saat mengalami adanya kerusakan sel yang ditimbulkan oleh agen zat asing. Jahe emprit merupakan bahan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan. Rimpang jahe emprit mengandung saponin, alkaloid, flavonoid, fenolik, dan triterpenoid yang menunjukkan efek antiinflamasi. Penelitian ini ada untuk membuktikan adanya efek antiinflamasi ekstrak etanol jahe emprit dalam sediaan topikal.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorium dengan pembuatan krim ekstrak etanol jahe emprit. Induksi inflamasi dilakukan dengan pemberian larutan karagenan 1% pada telapak kaki tikus dan pemberian kelompok sediaan uji ekstrak konsentrasi 5%, 10% dan 20%, basis krim (kontrol negatif) dan voltaren (kontrol positif). Pengukuran tebal telapak kaki tikus dilakukan pada tiap 1 jam selama 6 jam setelah injeksi dengan larutan karagenan menggunakan jangka sorong. Data hasil pengukuran dianalisis secara statistik dengan uji *One Way* ANOVA dan dilakukan uji LSD dengan taraf signifikan $p < 0,05$.

Hasil: Uji skrining fitokimia membuktikan bahwa pada jahe emprit terkandung senyawa metabolit sekunder, yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, fenolik, dan triterpenoid. Berdasarkan perhitungan persentase edema pada konsentrasi 20% memiliki nilai paling kecil, yaitu 31,8% dan pada konsentrasi 5% dan 10% memiliki rerata persen radang secara beturut-turut sekitar 37,5% dan 36,7%. Hasil analisis menunjukkan seluruh kelompok uji memiliki hasil yang signifikan dengan kontrol negatif ($p < 0,001$).

Kesimpulan: Ekstrak etanol jahe emprit pada konsentrasi 5%, 10%, dan 20% memiliki potensi efek aktivitas antiinflamasi dengan pemberian secara topikal.

Kata kunci: *Jahe emprit; Etanol; Inflamasi; Topikal*

*Korespondensi :

Ike Widyaningrum

Jl. MT Haryono 193, Kota Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65145

e-mail : ike@unisma.ac.id

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY TEST OF GINGER EMPRIT RHIZOME ETHANOL EXTRACT (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) USING THE *IN VIVO* APPROACH

Nailun Nashiroh, Aris Rosidah, Ike Widyaningrum*

* Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Inflammation is formed from the body's protective response when experiencing cell damage caused by foreign substances. Emprit ginger is a natural ingredient that can be used as a treatment. Emprit ginger rhizome contains saponins, alkaloids, flavonoids, phenolics, and triterpenoids which exhibit anti-inflammatory effects. This research is there to prove the anti-inflammatory effect of ethanol extract of emprit ginger in topical preparations.

Method: Laboratory experimental research by making emprit ginger ethanol extract cream. Induction of inflammation was carried out by administering 1% carrageenan solution to the soles of the rats' feet and giving the test group the extract concentrations of 5%, 10% and 20%, cream base (negative control) and voltaren (positive control). Foot thickness measurements were carried out every 1 hour for 6 hours after injection with carrageenan solution using a caliper. The measured data were statistically analyzed using the One Way ANOVA test and the LSD test with a significant level of $p < 0.05$.

Results: The phytochemical screening test proved that emprit ginger contains secondary metabolites, namely alkaloids, flavonoids, saponins, phenolics, and triterpenoids. Based on the calculation of the percentage of edema at a concentration of 20% it has the smallest value, namely 31.8% and at a concentration of 5% and 10% it has an average percent inflammation respectively of around 37.5% and 36.7%. The results of the analysis showed that all test groups had significant results with a negative control ($p < 0.001$).

Conclusion: Emprit ginger ethanol extract at concentrations of 5%, 10%, and 20% has the potential effect of anti-inflammatory activity when administered topically.

Keywords: *Emprit ginger; Ethanol; Inflammation; Topical*

*Correspondence:

Ike Widyaningrum

Jl. MT Haryono 193, Malang City, East Java, Indonesia, 65145

e-mail : ike@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon pertahanan tubuh yang dapat mengaitkan sel di dalam tubuh, aliran darah serta protein dengan tujuan untuk mengeliminasi penyebab utama kerusakan sel¹. Respon pertahanan tersebut dapat berupa gejala inflamasi yaitu dolor (nyeri), calor (panas), tumor (bengkak), rubor (merah), serta *functioles* (gangguan fungsi)².

Terapi yang dapat diberikan pada penderita inflamasi yakni obat antiinflamasi non steroid (OAINS), salah satunya adalah natrium diklofenak. Golongan OAINS merupakan penghambat selektif COX-2, yang memiliki efek samping pada jantung dan saluran cerna jika digunakan dalam jangka waktu panjang³. Mekanisme obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dilakukan dengan menekan kinerja enzim siklooksigenase untuk mengubah asam arakhidonat menjadi suatu hormon (prostaglandin dan tromboksan) agar efek inflamasi berkurang⁴.

Pengembangan dan penelitian tanaman herbal menunjukkan potensinya sebagai obat baru yang akan digunakan. Beberapa tanaman herbal telah terbukti memiliki efek antiinflamasi dengan intensitas efek samping rendah atau tidak memiliki efek samping. Perkembangan penelitian antiinflamasi saat ini memanfaatkan penggunaan bahan-bahan alami, seperti pada tumbuhan. Penggunaan tanaman herbal untuk pengobatan biasanya menggunakan bagian tanaman antara lain daun, akar, kulit kayu, buah, dan bunga⁵. Salah satu jenis tanaman yang perlu dieksploitasi dengan rute topikal adalah jahe emprit.

Jahe emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) termasuk dalam tumbuhan herbal yang mampu dimanfaatkan untuk obat atau penawar anti-inflamasi. Dalam jahe emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) terkandung senyawa aktif berupa metabolit sekunder, seperti alkaloid, flavonoid, fenolik, triterpenoid, dan saponin⁶. Diketahui secara teori masing-masing kandungan senyawa metabolit sekunder tersebut memiliki fungsi sebagai antiinflamasi yang dapat menghambat dan mengontrol dari aktivitas kerja enzim siklooksigenase, sehingga dapat menghambat leukotrien dan dapat menginduksi efek antiinflamasi, serta dapat menekan produksi prostaglandin⁷.

Penelitian menggunakan jahe emprit sebagai bahan efek antiinflamasi dengan rute topikal belum pernah dilakukan. Penggunaan rute tersebut dikarenakan mempunyai keunggulan yaitu pemakaian dan penyimpanan yang mudah dan sederhana, mudah didapat,

serta dapat digunakan oleh semua golongan. Sehingga pada penelitian ini ekstrak etanol jahe emprit akan dibuat dalam bentuk sediaan krim dengan menggunakan formula yang sudah terstandart yakni dari buku *Formularium Medicamentorum Selectum* (FMS), dengan harapan dapat mengurangi dari efek samping secara sistemik.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Penelitian ini menggunakan eksperimen laboratorium secara *in vivo* metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) menggunakan 5 kelompok perlakuan. Waktu penelitian April 2023 hingga Juli bertempat di Laboratorium Pusat Riset Kedokteran (LPRK) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Laboratorium Biomedik Universitas Muhammadiyah Malang.

Sampel Penelitian

Simplisia rimpang jahe emprit diperoleh dari Unit Pelaksana Teknis (UPT) Materia Medika Batu.

Pembuatan Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale roscoe* var. *Amarum*)

Rimpang jahe emprit (*Zingiber officinale roscoe* var. *amarum*) ditimbang hingga 100 gram, lalu dicampur dengan 1000 ml pelarut etanol, kemudian dimasukkan ke dalam wadah maserasi dan ditutup. Campuran tersebut disimpan selama 1x24 jam dan dijauhkan dari paparan sinar matahari langsung. Setelah itu sampel diaduk. Kemudian sampel disaring untuk memisahkan filtrat dan ampas. Filtrat pertama yang tersisa kemudian direndam kembali dengan 1000 mL pelarut etanol, lalu ditutup dan disimpan selama 1 x 24 jam. Kemudian diuapkan dalam *rotary evaporator* dan akan menyisakan ekstrak yang kental. Kemudian ekstrak disimpan dalam oven pada suhu sekitar 50°C untuk memberikan ekstrak yang lebih kental⁸.

Identifikasi Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan pada ekstrak etanol jahe emprit yang meliputi identifikasi alkaloid, flavonoid, saponin, fenolik dan triterpenoid⁹.

Pembuatan Krim Ekstrak Etanol Jahe Emprit

Pembuatan sediaan krim membutuhkan beberapa bahan dari fase minyak (nipasol dan asam stearat) serta fase air (gliserin, TEA, dan nipagin). Pembuatan krim dimulai dengan

penimbangan fase minyak. Setelah ditimbang, dimasukkan kedalam cawan porselin. Dan dilakukan peleburan diatas water bath. Setelah itu dilakukan penimbangan juga pada fase air yang dimasukkan ke dalam cawan porselin kemudian campur dan lebur diatas water bath. Disiapkan mortir hangat, kemudian bahan fase minyak dituangkan dan diaduk hingga homogen lalu fase air ditambahkan dan diaduk sampai homogen. Ekstrak etanol yang sudah ditimbang dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 20% dimasukkan kedalam mortar diteteskan dengan propilenglikol digerus sampai larut kemudian masukkan ke dalam basis krim diaduk sampai homogen¹⁰.

Tabel 1. Formula Sediaan Krim

Bahan	Fungsi	Rentang yang digunakan (%)
Ekstrak etanol jahe emprit	Zat aktif	5% 10% 20%
Asam stearat	Emulgator	14%
Gliserin	Humektan	12%
Nipazol	Pengawet	0,03%
Triethanolamin	Emulgator	0,1%
Nipagin	Pengawet	0,02%
Aquades	Pelarut	Add

Pembuatan Larutan Karagenan 1%

Pembuatan 10 ml larutan karagenan 1% menggunakan 0,1 gram serbuk karagenan. Setelah itu dilarutkan pada 10 ml NaCl, masukkan kedalam gelas ukur dan dipanaskan dalam penangas air sambil diaduk sampai benar-benar larut. Simpan dalam inkubator 37°C, 24 jam sebelum digunakan¹¹.

Metode Pengambilan Sampel

Hewan coba tikus akan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan seperti pada **Tabel 2**, pada tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Hal tersebut dihitung dengan menggunakan Rumus Federer¹², yaitu:

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

Keterangan :

t : jumlah kelompok perlakuan

n : jumlah sampel per-kelompok perlakuan

Tabel 2. Pembagian Kelompok Sampel

Kelompok	Jumlah sampel	Perlakuan
1	5	Kontrol negatif, basis krim
2	5	Kontrol positif, berupa voltaren
3	5	Krim ekstrak etanol rimpang jahe emprit konsentrasi 5%
4	5	Krim ekstrak etanol rimpang jahe emprit konsentrasi 10%
5	5	Krim ekstrak etanol rimpang jahe emprit konsentrasi 20%

Keterangan: tiap kelompok perlakuan memiliki 5 sampel

Pengujian Aktivitas Antiinflamasi

Sebelum dilakukan pengujian, tikus akan ditimbang dahulu berat badannya, dan akan dilakukan pengujian pada tikus dengan bobot 150-200 gram. Setelah itu tikus akan dibiarkan selama 24 jam sebelum pengujian, dan tetap diberi air untuk minum. Uji antiinflamasi dimulai dengan pemberian ketamin:xylazin (1:1) sebanyak 0,2 ml secara intraperitoneal untuk memberikan efek tidur pada tikus. Setelah tikus tersebut tertidur, akan dilakukan pengukuran tebal telapak kaki tikus sebelum dilakukan pengujian (H0). Kemudian dilakukan induksi karagenan 0,2 ml (intraplantar). Kemudian 1 jam berlalu, telapak kaki tikus diukur kembali sebagai ketebalan akhir (Ht) dan mengoleskan pada telapak kaki tikus dengan sediaan berupa voltaren (kontrol positif), krim basis (kontrol negatif), dan sediaan ekstrak etanol jahe emprit konsentrasi 5%, 10%, dan 20% (kelompok uji). 1 jam kemudian, masing-masing telapak kaki tikus diukur ketebalannya menggunakan jangka sorong (mm). Dilakukan pengamatan dan pengukuran pada tiap 1 jam selama 6 jam setelah pengolesan sediaan¹³.

Perhitungan Persen radang

Setelah didapatkan data tebal edema pada tiap jam, akan dilanjutkan dengan perhitungan menggunakan rumus persentase edema¹⁴,

$$\text{persentase edema} = \frac{Ht-H0}{H0} \times 100\%$$

Keterangan:

Ht : tebal edema pada waktu tertentu (setelah induksi karagenan)

H0 : tebal edema awal (sebelum induksi karagenan)

Teknik Analisa Data

Data yang sudah didapat akan ditelaah menggunakan *software Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 29 dengan melakukan uji normalitas, homogenitas dengan taraf signifikansi $p > 0,05$. Kemudian akan dilanjutkan uji *One Way ANOVA* dengan taraf signifikansi $p < 0,05$ ¹⁵.

HASIL DAN ANALISA DATA

Menurut hasil uji skrining fitokimia pada ekstrak etanol jahe emprit terbukti mengandung senyawa aktif metabolit sekunder (alkaloid, flavonoid, saponin, senyawa fenolik dan triterpenoid) yang sudah terangkum pada **Tabel 3**. Hasil dari perhitungan persentase radang menunjukkan adanya penurunan tebal edema seiring berjalannya waktu pada rentang 1 jam dicantumkan pada **Tabel 4**.

Hasil analisa statistik menyatakan bahwa kontrol negatif (basis krim), kontrol positif (voltaren), dan sediaan krim pada ekstrak etanol jahe emprit konsentrasi 5%, 10%, dan 20% memiliki normalitas dan homogenitas ($p > 0,05$). Setelah didapatkan hasil tersebut dilanjutkan untuk melakukan uji *One Way* ANOVA dan diperoleh hasil tampak perbedaan yang cukup signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Kemudian dapat dilanjut dengan uji Post Hoc melalui uji LSD (*Least Significant Difference*) menunjukkan hasil yaitu seluruh konsentrasi ekstrak etanol jahe emprit tampak adanya

perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$).

Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia

No	Golongan Senyawa Aktif Metabolik Sekunder	Hasil
1	Alkaloid	+
2	Flavonoid	+
3	Saponin	+
4	Fenolik	+
5	Triterpenoid	+

Keterangan: (+) positif mengandung metabolik sekunder

Tabel 4. Persentase Radang

Perlakuan	H0	Ht	Persentase Radang						Rata-rata
			1 jam	2 jam	3 jam	4 jam	5 jam	6 jam	
Kontrol Negatif	4,4	6,9	60,1±6,9	58,7±5,3	55,1±5,4	51,5±5,0	47,9±4,8	44,3±4,8	52,9±6,2
Kontrol Positif	4,1	7,7	56,3±19,7	51,5±20,5	47,4±16,0	43,9±16,1	36,1±20,5	30,2±20,1	44,3±9,8
Konsentrasi 5%	4,4	7,2	52,1±14,0	46,5±16,0	41,4±21,7	34,2±21,7	27,3±19,4	23,2±18,4	37,5±11,2
Konsentrasi 10%	4,2	7,2	50,8±10,6	48,8±10,2	40,8±13,6	34,1±11,3	26,5±11,1	19,0±11,7	36,7±11,8
Konsentrasi 20%	4,1	6,7	53,6±23,6	40,4±18,3	30,9±17,4	27,9±17,5	21,7±19,3	18,1±17,4	31,8±13,1

Keterangan : Data dalam waktu 6 jam pengamatan ± SD.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan uji skrining fitokimia dan menunjukkan hasil bahwa pada ekstrak etanol jahe emprit memiliki kandungan senyawa aktif metabolik sekunder. Hasil tersebut sesuai dengan hasil yang dilakukan skrining fitokimia oleh peneliti sebelumnya bahwa pada rimpang jahe emprit positif terdapat kandungan senyawa saponin, alkaloid, fenolik, flavonoid, dan triterpenoid¹⁶. Ekstrak etanol jahe emprit dibuat dengan sediaan topikal yaitu krim. Penggunaan rute tersebut digunakan karena mempunyai keunggulan yaitu pemakaian dan penyimpanan yang mudah dan sederhana, mudah didapat, serta dapat digunakan oleh semua golongan.

Berdasarkan perhitungan pada **Tabel 4**, menunjukkan hasil bahwa pada semua kelompok perlakuan terdapat penurunan persen radang pada telapak kaki tikus. Persen radang terbesar yang terukur selama 6 jam terdapat pada kelompok kontrol negatif (basis krim) yaitu $52,9 \pm 6,2\%$. Besarnya persen radang tersebut menunjukkan bahwasanya efek yang ditimbulkan pada basis krim sangat kecil pada selang waktu 6 jam. Persen radang terkecil yang terukur selama 6 jam terdapat pada kelompok kontrol uji konsentrasi 20% yaitu $31,8 \pm 13,1\%$. Semakin kecil nilai persen radang, maka makin besar efek antiinflamasi yang ditimbulkan untuk penurunan edema pada telapak kaki tikus. Dari perhitungan persen radang tersebut

menunjukkan bahwa pada obat sintesis natrium diklofenak (voltaren) terdapat efek yang hampir sama dengan sediaan krim ekstrak etanol jahe emprit. Berdasarkan hasil analisa *One Way* ANOVA dan dapat dilanjut dengan pengujian nilai signifikansi antar variabel. Pengujian tersebut dilakukan dengan uji Post Hoc melalui uji LSD (*Least Significant Difference*) ditemukan adanya nilai yang berbeda secara signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan uji lainnya ($p < 0,001$). Artinya, kelompok uji ekstrak etanol jahe emprit dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 20% menunjukkan keberadaan efek aktivitas antiinflamasi. Kemudian, pada uji statistik tersebut juga ditemukan bahwa kelompok kontrol positif dengan kelompok uji ekstrak etanol jahe emprit konsentrasi 5%, 10% dan 20% tidak terdapat perbedaan yang terlalu bermakna ($p > 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa seluruh kelompok perlakuan uji ekstrak etanol jahe emprit dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20% memiliki efek antininflamasi yang sama besar dengan kelompok kontrol positif.

Efek aktivitas antiinflamasi pada obat merupakan kemampuan obat dalam mengurangi pembengkakan akibat respon suatu tubuh dengan adanya kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh zat asing¹⁷. Uji efek antiinflamasi diukur dengan menggunakan jangka sorong untuk melihat angka ketebalan edema setelah diinduksi dengan karagenan.

Metode pengukuran tersebut dipilih dalam uji antiinflamasi dikarenakan cukup sederhana dalam penggunaannya dan dari alat yang diperlukan, dari proses pengolahan, dari pengamatan, dari pengukuran hingga pengolahan data juga cukup mudah dipahami. Pembuatan edema pada telapak kaki tikus menggunakan induksi karagenan. Karagenan merupakan zat asing pada tubuh yang akan merangsang pelepasan mediator inflamasi jika masuk ke dalam tubuh, sehingga dapat menimbulkan gejala-gejala inflamasi akibat respon tubuh untuk melawan antigen¹⁸.

Pembentukan edema oleh karagenan menyebabkan tubuh mengalami peradangan akut akan tetapi tidak dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan walaupun peradangan tersebut dapat menetap selama 6 jam dan akan mulai berkurang selama 24 jam¹³. Terdapat tiga tahap pembentukan edema yang diinduksi oleh karagenan. Untuk tahap yang pertama adalah tahap awal masuknya zat asing hingga 90 menit awal yang terjadi adanya pelepasan mediator inflamasi yaitu histamin dan serotonin. Tahap kedua adalah tahap yang terjadi pada 90 menit sampai 150 menit setelah induksi karagenan dengan adanya peluruhan bradikinin. Tahap ketiga adalah tahap yang terjadi 180 menit setelah dilakukan induksi karagenan dengan adanya proses pelepasan prostaglandin. Pembengkakan akan terus berkembang dan dapat bertahan hingga volume maksimal selama kurang lebih 5 jam setelah induksi karagenan¹³.

Efek antiinflamasi pada ekstrak etanol jahe empirit dikarenakan jahe empirit memiliki kandungan senyawa aktif yaitu saponin, alkaloid, fenolik, flavonoid, dan triterpenoid. Jika pada konsentrasi suatu sediaan tersebut nilainya tinggi, maka efek yang ditimbulkan yaitu antiinflamasi akan semakin besar pula. Hal tersebut terjadi karena akan semakin banyak pula kandungan senyawa aktif berupa metabolit sekunder pada sediaan tersebut¹⁹.

Mekanisme kerja pada senyawa alkaloid bekerja dengan menghambat munculnya histamin dari sel mast, dimana sel mast akan melepaskan fosfolipid berupa asam arakhidonat, serta mengurangi sekresi interleukin-1 oleh monosit pada terjadinya inflamasi²⁰. Mekanisme flavonoid dalam tubuh menekan aktivitas enzim lipooksigenase dalam proses biosintesis leukotrien, enzim ini akan menekan aktivitas metabolisme asam arakhidonat sehingga menghambat produksi prostaglandin²¹. Flavonoid menekan sekresi enzim lisosom (mediator inflamasi) dengan cara menghambat proliferasi dari proses inflamasi²¹.

Senyawa saponin mempunyai efek aktivitas antiinflamasi dengan mencegah produksi sekret dan menghambat peningkatan permeabilitas pembuluh darah²². Senyawa triterpenoid memiliki kemampuan dalam menekan penghambatan aktivitas inflamasi pada enzim siklooksigenase untuk mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin (mediator inflamasi)²³. Senyawa fenolik memiliki kemampuan dalam mekanisme inflamasi dengan cara menangkap zat asing dan menekan penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase²⁴.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang sudah dipaparkan dan setelah dilakukannya analisis statistik pada hasil tersebut, serta pembahasan maka dapat diambil kesimpulan bahwa pada ekstrak etanol jahe empirit konsentrasi 5%, 10%, dan 20% memiliki potensi antiinflamasi dengan pemberian secara topikal.

SARAN

Setelah melakukan penelitian, peneliti dapat mengusulkan saran yang dapat dipergunakan sebagai berikut :

1. Melakukan peningkatan konsentrasi untuk mencari konsentrasi optimal dalam uji efek aktivitas antiinflamasi.
2. Dilakukan pengujian kadar untuk mengetahui senyawa metabolik sekunder yang paling banyak berperan dalam efek aktivitas antiinflamasi

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar, V., Abbas, A. k., & Aster, J. C. (2016). Robbins Basic Pathology. In Elsevier.
2. Price, S. A., & Wilson, L. M. (2006). Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit (6 ed.). Jakarta: EGC.
3. Ramdoni, Iksan., Sunangsih, Ulun., Suharyani, I. (2017). *Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-steroid Pada Pasien Penderita Osteoarthritis di Apotek X Kuningan Periode Oktober – Desember, 1(2)*.
4. S Joewono, I Haryy, K Handono, B Rawan, P Riardi. Chapter 279: Osteoarthritis. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi IV FKUI 2006. 1195- 1202
5. Oktiwilianti, Winda, 2016. Uji Aktivitas Anti Inflamasi Dari Ekstrak Etanol Daun Dan Buah Asam Jawa (*Tamarindus Indica* Linn.) Serta Kombinasinya Terhadap Tikus Wistar

- Jantan. Repository Universitas Islam Bandung. [skripsi]
6. Kaban, A.N., Daniel, Saleh, C. 2016. Uji fitokimia, toksisitas, dan aktivitas antioksidan fraksi *n*-heksan dan etil asetat terhadap ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*). *Jurnal Kimia Mulawarman* 14 (1): 24-28.
 7. Yuliningtyas, A.W., Santoso, H., Syauqi, A. 2019. Uji kandungan senyawa aktif minuman jahe sereh (*Zingiber officinale* dan *Cymbopogon citratus*). *Jurnal Ilmiah Biosaintropis* 4 (2): 1-6.
 8. Fardhyanti, D. S., & Riski, R. D. (2015). Pemungutan Brazilin Dari Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L) Dengan Metode Maserasi dan Aplikasinya Untuk Pewarnaan Kain. *Jurnal Bahan Alam Terbarukan*, 4(1), 6–13.
<https://doi.org/10.15294/jbat.v4i1.3768>
 9. Wardani, I. G. A. A. K., Udayani, N. N. W., Cahyaningsih, E., Hokor, M. D. T., & Suen, N. M. D. S. (2023). Efektivitas Sediaan Krim dari Ekstrak Daun Dadap Serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr.) sebagai Antiinflamasi. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(1), 36–41.
<https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i1.5257>
 10. Azmi, N. I. U., Widiyana, A. P., & Purnomo, Y. (2022). Pengaruh Jenis Basis Krim Terhadap Pelepasan Senyawa Aktif Antibakteri Asam Salisilat Pada Media *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 9(2), 1–7.
 11. Cahyaningsih, E., Yuda, P. E. S. K., & Susanthi, I. M. (2018). UJI EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM INDIA (*Murraya koenigii* L) TERHADAP TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN YANG DIINDUKSI KARAGENAN 1%. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 4(1), 25–31.
<https://doi.org/10.36733/medicamento.v4i1.875>
 12. Annisah, R., Batubara, Di. E., Roslina, A., & Yenita. (2018). UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK KENCUR (*Kaempferia galanga* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN CANDIDA ALBICANS SECARA IN VITRO. *Ibnu Sina Biomedika*, 2(2).
 13. Sukmawati, S., Yuliet, Y., & Hardani, R. (2015). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa Paradisiaca* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.) Yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Farmasi Galenika* (*Galenika Journal of Pharmacy*) (e-Journal), 1(2), 126-132.
<https://doi.org/10.22487/j24428744.2015.v1.i2.6244>
 14. Hermawati, E., Syamsudin, A., & Rahmat, D. (2021). Efek Antiinflamasi Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Kering Teripang (*Stichopus Variegatus*) Secara *In Vitro* Dan *In Vivo*. *Media Farmasi*, 18(2), 115–132.
 15. Neamtu, B., Barbu, A., Negrea, M. O., Berghea-Neamtu, C. Ștefan, Popescu, D., Zăhan, M., & Mireșan, V. (2022). Carrageenan-Based Compounds as Wound Healing Materials. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16).
<https://doi.org/10.3390/ijms23169117>
 16. Lestari, A. 2019. Metabolit Sekunder dan Aktivitas Antioksidan Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*). Skripsi. FKIP UHO. Kendari.
 17. Suryandari, S. S., De Queljoe, E., & Datu, O. S. (2021). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sesewanua (*Clerodendrum squamatum* Vahl.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Karagenan. *Pharmakon*, 10(3), 1025–1032.
 18. Necas, J., Bartosikova, L. (2013). Carrageenan: a review, Faculty of Medicine and Dentistry. Palacky University. Olomouc. Czech Republic :Veterinarni Medicina. 58 (4): 187±205.
 19. Nuraini, H. (2020). Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Dan Uji Stabilitas Ekstrak Etanol 96% Daun Urang Aring (*Eclipta Alba* L. Hassk) Dalam Sediaan Gel Terhadap Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium Acnes* Dan *Staphylococcus Epidermidis*. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 5(1), 54–64.
<https://doi.org/10.52447/inspj.v5i1.1833>
 20. Luliana S, Susanti R, dan Agustina E. 2017. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenan. *Traditional Medicine Journal*. Vol 22. No 3. Hlm. 204
 21. Wijayantini, R., Cahyaningsih, R., & Permatasari, A. N. (2018). Efektivitas Salep Ekstrak Etanol 70% Daun Pandan Wangi Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Mencit Putih Jantan. *Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 32–42.
<https://doi.org/10.33751/jf.v8i1>

22. Fitriyani, A., L. Winarti, St. Muslichah dan Nuri. 2011. Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Pada Tikus Putih. *Majalah Obat Tradisional* 16(1) :34-42
23. Wiranto, E., Wibowo, M. A., & Ardiningsih, P. (2016). Aktivitas Antiinflamasi Secara In-Vitro Ekstrak Teripang Butoh Keling (*Holothuria leucospilota* Brandt) Dari Pulau Lemukutan. *Jkk*, 5(1), 52–57.
24. Khotimah, SN., Muhtadi A. 2015. Beberapa Tanaman yang Mengandung Senyawa Aktif Antiinflamasi. *Jurnal Farmaka*. Vol 14. No 2. Hlm. 33.