

**Uji aktivitas antiinflamasi kombinasi ekstrak etanol rimpang
kencur (*kaempferiae galangal L.*) dan daun tapak dara
(*catharanthus roseus*) pada tikus**

Galih Samodra*, Ikhwan Yuda Kusuma

Universitas Harapan Bangsa Purwokerto, Jl. Raden Patah No. 100, Kedunglongsir, Ledug, Kecamatan
Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53182, Indonesia

*galih samodra@uhb.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dimana dengan menggunakan kombinasi ekstrak yaitu rimpang kencur (*Kaempferiae galanga L.*) dan daun tapak dara (*Catharanthus roseus*). Metode penelitian ini dilakukan secara eksperimental, data dianalisis dengan metode One Way ANOVA (Analysis of Variant) dengan $\text{sig} = 0,05$ untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara kelompok Kontrol, Kelompok Uji. Jika $F_{\text{hitung}} > F_{\text{tabel}}$ berarti terdapat perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan uji lanjut yaitu uji Tukey HSD. Semua data dihitung menggunakan program Windows SPSS. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa persentase inhibisi dari kombinasi ekstrak rimpang kencur dan daun tapak dara lebih besar dibandingkan dengan pemberian tunggal. Dapat terlihat rata-rata persentase inhibisi kombinasi ekstrak yang paling tinggi terdapat pada menit ke-60 dan 120 dengan masing-masing nilai 63,63% dan 63,63%, diikuti dengan rimpang kencur dimenit yang sama dengan nilai 59,09% dan 59,09% dan terakhir daun tapak dara sebesar 58,44% dan 58,44%. Berdasarkan hasil uji SPSS dengan uji tukey terlihat tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan semua kelompok perlakuan yang berartikan penggunaan ekstrak kombinasi atau tunggal memiliki aktivitas antiinflamasi dari kedua ekstrak tersebut. Hasil berbeda bermakna terlihat bila dibandingkan dengan kontrol negatif yang hanya diberikan Na-CMC.

Kata Kunci: antiinflamasi, kombinasi, *Kaempferiae galanga L.*, *Catharanthus roseus*

ABSTRACT

This study aims to determine the anti-inflammatory activity by using a combination of extracts, namely kencur rhizome (*Kaempferiae galanga L.*) and tapak dara leaf (*Catharanthus roseus*). This research method was carried out experimentally, the data were analyzed using the One Way ANOVA (Analysis of Variant) method with $\text{sig} = 0.05$ to determine the significant difference between the control group, test group. If $F \text{ count} > F \text{ table}$ means that there is a significant difference, then it is continued with a further test, namely the Tukey HSD test. All data were calculated using the Windows SPSS program. The results of this study showed that the percentage of inhibition of the combination of kencur rhizome extract and tapak dara leaf was greater than that of the single administration. It can be seen that the highest percentage of inhibition of the extract combination was found at the 60th and 120th minutes with values of 63.63% and 63.63%, respectively followed by kencur rhizome at the same minute with values of 59.09% and 59.09% and finally tapak dara leaves at 58.44% and 58.44%, respectively. Based on the results of the SPSS test with the Tukey test, there was no significant difference between the positive control group and all treatment groups, which means that the use of a combination or single extract has anti-inflammatory activity from both extracts. Significantly different results were seen when compared to the negative control which was only given Na-CMC.

Keyword: Anti-inflammatory, Combination, *Kaempferiae galanga L.*, *Catharanthus roseus*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan tempat tumbuhnya berbagai tanaman yang berkhasiat, dengan lokasi yang berada di daerah tropis menyebabkan tanaman tumbuh dengan subur. Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati terbesar kedua setelah Brazil, karena Indonesia memiliki 25.000-30.000 spesies tanaman. Beberapa tahun belakang masyarakat sudah beralih untuk kembali ke alam dan banyak jenis tanaman yang

telah diteliti dan di kembangkan menjadi penemuan obat baru, salah satunya yaitu antiinflamasi. (Agustina dkk, 2015).

Inflamasi atau peradangan adalah respon normal tubuh terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, kerusakan kimiawi dan mikroba. Reaksi inflamasi merupakan respon tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang dan menghilangkan zat iritan (Agustina dkk, 2015). Obat yang umum digunakan adalah

obat anti inflamasi non steroid (NSAID) yang memiliki efek samping seperti penyakit saluran cerna dan penyakit kardiovaskular (Sukmawati, 2018).

Penggunaan antiinflamasi nonsteroid (NSAID) memberikan reaksi merugikan pada pasien yaitu menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi, pada penelitian yang dilakukan oleh Komagamine and Kobayashi (2019) mengatakan bahwa 12% pasien mengalami ADR (Adverse Drug Reactions) yang disebabkan NSAIDs, sebanyak 56,7 % mengalami ADR pada gangguan gastrointestinal seperti dispepsia, diare, konstipasi, mual, muntah, dan gastritis, serta 16,7 % mengalami gangguan kardiovaskuler seperti hipertensi dan hipotensior. Pemilihan variasi dosis mengacu pada penelitian Samodra and Dina (2019), dimana ekstrak rimpang kencur memiliki aktivitas antiinflamasi yang paling optimal pada dosis 90 mg/KgBB. Pengujian menggunakan 3 variasi dosis, yaitu 45, 90, dan 180 mg/KgBB. Kelompok dosis I lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif pada menit ke-30 sampai menit ke-390, meskipun pada menit ke-120 dan 360 kelompok dosis I lebih tinggi. Kelompok dosis II memiliki persentase inhibisi udem yang fluktuatif dari menit ke-30 sampai menit ke-390. Pada kelompok dosis

II terjadi penurunan pada menit ke-120 sampai ke-330, lalu naik hingga menit ke-390. Selanjutnya pada kelompok dosis III menunjukkan persentase inhibisi yang fluktuatif dari menit awal hingga menit terakhir. Rata-rata persen inhibisi radang yang paling kecil dimiliki oleh kelompok dosis 45 mg/Kg BB. Sehingga pemberian ekstrak etanol rimpang kencur dengan dosis 90 mg/KgBB merupakan dosis yang berpotensi tinggi dalam menghambat udem.

Kelopak bunga, biji, dan bagian lain dari *Catharanthus roseus* menunjukkan sifat antioksidan. Hal ini memiliki beberapa aplikasi dalam industri makanan, kosmetik dan farmasi. Selain memiliki aktivitas antioksidan, senyawa ini juga menunjukkan efek anti alergi, antiinflamasi, anti mikroba, anti trombotik, pelindung jantung, dan efek vasodilatasi (Asheesh et al., 2012).

Pada penelitian Risa et al, (2017), yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) terhadap jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka di mukosa oral. Hasil penelitian menunjukkan jumlah fibroblas pada kelompok kontrol lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan nilai rata-rata sebanyak $20,0 \pm 1,4$. Kelompok perlakuan dengan

aplikasi ekstrak daun tapak dara dengan konsentrasi 6,25% mempunyai rata-rata jumlah fibroblas sebanyak $27,7 \pm 0,5$, konsentrasi 12,5% sebanyak $28,1 \pm 0,4$, konsentrasi 25% sebanyak $30,1 \pm 0,5$, konsentrasi 50% sebanyak $35,0 \pm 1,0$ dan konsentrasi 100% sebanyak $33,0 \pm 1,1$. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) berpengaruh terhadap jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka di mukosa oral dengan konsentrasi terbaik adalah 50%.

METODE PENELITIAN

1. Desain penelitian

Desain penelitian yang digunakan yaitu metode eksperimental meliputi persiapan rimpang kencur, daun tapak dara, pembuatan ekstrak serta pengujian aktivitas antiinflamasi. Ethical clearance telah diajukan ke komisi etik penelitian Universitas Harapan bangsa dengan mendapatkan nomor surat B.LPPM-UHB/260/12/2020.

2. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat yang digunakan untuk penelitian yaitu Laboratorium Farmakologi Farmasi Universitas Harapan Bangsa. Waktu penelitian berlangsung mulai dari bulan Agustus sampai dengan Desember pada tahun 2020.

3. Prosedur Penelitian

3.1 Penyiapan ekstrak

Serbuk rimpang kencur dan daun tapak dara dimaserasi dengan pelarut etanol 70% sampai serbuk terendam. Proses maserasi dilakukan selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk, kemudian didiamkan selama 24 jam. (Depkes RI, 2008).

3.2 Karagenin 2%

Sebanyak 500 mg karagenin dimasukkan ke dalam mortir, dilarutkan sedikit demi sedikit dengan NaCl 0,9% hangat sekitar 90 °C kemudian dicukupkan dalam 25 ml untuk satu kelompok tikus (Duarte et al., 2016).

3.3 Pembuatan Larutan CMC-Na 0,5%

CMC-Na sebagai suspending agent digunakan untuk mensuspensikan Natrium diklofenak dan ekstrak etanol rimpang kencur dan daun tapak dara. Sebanyak 500 mg CMC- Na dicampur dalam mortir dengan 35 mL aquadest panas dan didiamkan selama 15 menit hingga terbetuk massa gel transparan, kemudian diencerkan hingga diperoleh volume akhir 100 mL dengan akuades.

3.4 Dosis Natrium Diklofenak

Dosis Na diklofenak pada manusia adalah 100-150 mg/kgBB, sehari terbagi dua atau 3 dosis (Sulistia dan Freedy, 2016). Perhitungan dosis dikonversikan

dari manusia ke tikus berdasarkan rumus Food and Drug Administration (FDA) sehingga diperoleh dosis Na diklofenak 10,278 mg/kgBB.

3.5 Dosis Ekstrak

Dosis kombinasi yang akan diberikan yaitu ekstrak rimpang kencur dan daun tapak dara masing- masing 90 mg/KgBB dan 50 mg/KgBB. Dosis tinggal rimpang kencur 90 mg/KgBB dan daun tapak dara 50 mg/KgBB.

3.6 Uji Aktivitas Antiinflamasi

Tikus sebanyak dua puluh lima ekor di dapatkan dari Universitas Muhammadiyah Purwokerto dibagi ke dalam lima kelompok secara acak. Sebelum pengujian, tikus dipuasakan selama 18 jam dengan tetap diberi air minum. Tikus diberi tanda pada kaki kirinya, kemudian diukur volume kaki sebelum perlakuan menggunakan alat pletismometer. Masing-masing tikus diberi sediaan uji secara peroral sesuai dengan kelompoknya. Setelah 1 jam, masing-masing tikus diinduksi 0,1 mL λ -karagenan 1% secara subplantar. Pengukuran volume edema dilakukan setiap 60 menit selama 360 menit setelah induksi karagenan (Nurcholis et al., 2018).

4. Analisis Data

Analisis data menggunakan perangkat software yaitu SPSS 21. Data

diuji distribusi normal dan homogenitas variannya ($p > 0,05$), selanjutnya data diuji dengan One- Way ANOVA dan uji tukey HSD dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengukuran volume udem kaki tikus dilakukan tiap 1 jam selama 6 jam. Karagenin dapat menimbulkan udem terbagi menjadi 3 tahap. Tahap pertama adalah pelepasan histamin dan serotonin yang berlangsung hingga 90 menit. Tahap kedua adalah pelepasan bradikinin yang terjadi pada 1,5 sampai 2,5 jam setelah diinduksi. Tahap ketiga pelepasan prostaglandin terjadi pada 3 jam setelah induski dan edema akan berkembang dengan cepat dan dapat bertahan pada volume maksimumnya sekitar 6 jam setelah induksi (Dermiati et al. 2018).

Tabel 1. Rata-rata presentase udem Keterangan: Nilai diatas menunjukkan nilai rata-rata persentase edema \pm deviasi, RK = Rimpang Kencur, TD = Tapak Dara

Waktu Pengamatan Ke	Perlakuan			
	Na Diklofenak	Na-CMC	Eks	
			RK \pm TD	R
60	11,11 \pm 0,005	61,11 \pm 0,005	22,22 \pm 0,002	25 \pm 0,0
120	15,27 \pm 0,006	55,55 \pm 0,009	22,22 \pm 0,002	25 \pm 0,0
180	20,83 \pm 0,004	55,55 \pm 0,009	27,77 \pm 0,002	33,33 \pm
240	30,55 \pm 0,004	55,55 \pm 0,009	33,33 \pm 0	33,33 \pm
300	30,55 \pm 0,004	55,55 \pm 0,009	33,33 \pm 0	33,33 \pm

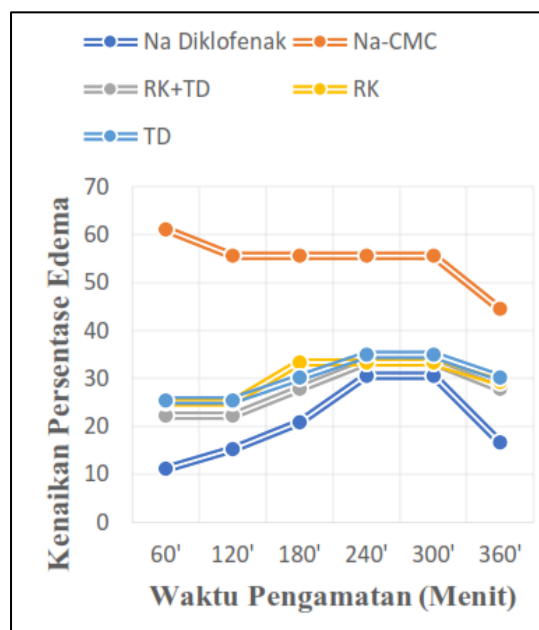
360	16,67 ± 0,002	44,44 ± 0,004	27,77 ± 0,002	29,16 ±
-----	------------------	------------------	------------------	---------

Tabel 1. menunjukkan terjadi kenaikan pesentase edema pada setiap waktu pengamatan pada kelompok kontrol (-), kelompok kontrol (+) dan kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan ekstrak baik tunggal maupun kombinasi memiliki nilai persentase yang tidak jauh berbeda disetiap waktu pengamatan. Persentase volume udem pada kelompok kontrol negative menunjukkan angka yang paling besar dan mengalami penurunan di setiap waktu pengamatan. Pada pengamatan menit 60 menunjukkan penurunan yang paling terbaik, terlihat persentase volume udem lebih baik bila di bandingkan dengan menit lainnya.

Sedangkan pada menit 240-300 terjadi kenaikan tertinggi pada semua kelompok perlakuan baik kontrol positif, negatif dan kelompok perlakuan. Lalu di menit terakhir menunjukkan penurunan kembali disemua kelompok. Ilustrasi tersebut juga dapat terlihat pada diagram garis gambar 1.

Persentase udem memperlihatkan besarnya radang yang terjadi pada telapak kaki tikus akibat dari induksi karagenin. Dari diagram di atas, dapat dilihat bahwa pada kelima kelompok uji pada menit ke-60 memiliki persentase radang yang tinggi di semua kelompok. Persentase radang

maksimum untuk setiap kelompok terjadi pada menit ke-240. Setelah menit ke-240, persentase radang mengalami penurunan. Penurunan persentase radang menunjukkan bagaimana cara kerja atau besarnya pengaruh pemberian obat atau ekstrak pada telapak kaki tikus.



Gambar 1. Diagram garis persentase edema rata-rata pada setiap waktu pengamatan

Waktu mempengaruhi proses penyembuhan radang dimana dapat dilihat dengan adanya persentase radang maksimum yang berangsur menurun pada waktu tertentu meskipun tidak diberi ekstrak atau obat. Sedangkan perlakuan yang diberikan pada kelompok uji memperkecil radang yang timbul selama proses inflamasi pada selang waktu tersebut. Kontrol negatif mengalami kenaikan persentase radang yang paling besar dibanding kelompok uji. Sedangkan kenaikan persentase radang terkecil

adalah pada kontrol positif sebagai kelompok pembanding. Kelompok uji terlihat bahwa dengan kombinasi ekstrak rimpang kencur dan daun tapak dara memperlihatkan persentase yang kecil bila di bandingkan dengan ekstrak yang tunggal di setiap waktu pengamatan.

Hasil uji antiinflamasi dianalisis menggunakan SPSS dengan uji Kolmogorov-Smirnov untuk melihat data terdistribusi secara normal dengan nilai signifikansi (0,200) $p > 0,05$. Hasil uji ANOVA menunjukkan nilai adanya perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan bila di bandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Dimana terdapat kandungan senyawa flavonoid yang berperan sebagai antiinflamasi. Menurut Sativa et al., (2014) senyawa flavonoid memiliki mekanisme antiinflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga menghambat membentuk mediator inflamasi. Dari hasil uji ANOVA dilanjutkan dengan uji lanjut di dapatkan nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak ada perbedaan signifikan bila di bandingkan antara kelompok kombinasi ataupun tunggal dengan kontrol positif. Kedua tanaman tersebut memiliki efek antiinflamasi baik di gunakan secara tunggal maupun kombinasi dilihat dari nilai rata-rata persentase hambatan edema yang nilainya tidak berbeda jauh.

Ditinjau dari uji praklinik tentang aktivitas antiinflamasi dari kedua tanaman, maka dapat dilakukan kombinasi antara tanaman rimpang kencur dan daun tapak dara sebagai suatu sediaan obat herbal untuk inflamasi. Formulasi polih herbal atau kombinasi ekstrak memiliki aktivitas farmakologi yang mampu bekerja sama dengan sinergis untuk menghasilkan manfaat terapeutik yang maksimal dengan efek samping yang minimal (Barik, et al., 2015), sehingga diharapkan kombinasi kedua tanaman tersebut memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih besar dibandingkan dengan ekstrak tunggal.

Tabel 2. Rata-rata persentase hambatan edema pada kaki tikus Wistar pada tiap pengamatan

Waktu Pengamatan Ke	Na Diklofenak	Na - C M C	Perlakuan Ekstrak		
			RK + TD	RK	TD
60	81,81%	-	63,63%	59,09%	58,44%
120	75%	-	63,63%	59,09%	58,44%
180	65,90%	-	54,54%	45,45%	50,64%
240	50%	-	45,45%	45,45%	42,85%
300	50%	-	45,45%	45,45%	42,85%
360	72,72%	-	54,54%	52,27%	50,64%

Berdasarkan tabel 2 memperlihatkan pengamatan menit ke 60 sebesar 81,81% dan pada menit 240 dan 300 kehilangan kemampuan menghambat edema menjadi 50%. Pada kelompok perlakuan ekstrak kombinasi Rimpang Kencur dan Tapak Dara menunjukkan kemampuan menghambat edema terbesar pada menit 60 & 120 sebesar 63,63% diikuti pula

dengan perlakuan dari kelompok rimapang kencur dan tapak dara dimana kemampuan menghambat terbesar juga terjadi dimenit 60 dan 120 dengan masing-masing nilai 59,09% untuk rimapang kencur dan 58,44% untuk tapak dara.

Dari diagram di atas persentase inhibisi radang rata-rata terbesar adalah kelompok kontrol positif yaitu pada menit ke-360 sekitar 72,72%, artinya Na-Diklofenak memiliki daya hambat radang sebesar 72,72% atau dengan kata lain timbulnya radang dapat dihambat sebesar 72,72% dengan pemberian Na-Diklofenak. Sedangkan pemberian dosis ekstrak tunggal rimapang kencur dan dosis tunggal ekstrak daun tapak dara, kombinasi ekstrak rimapang kencur dan daun tapak dara dosis 90:50. Pemilihan variasi dosis mengacu pada penelitian sebelumnya, dimana ekstrak rimapang kencur memiliki aktivitas antiinflamasi yang paling optimal pada dosis 90 mg/KgBB (Samodra dan Dina, 2019) sedangkan untuk daun tapak dara melalui optimasi dosis yang terbagi menjadi 50, 100, 200 mg/KgBB. Ekstrak memiliki daya hambat radang lebih kecil dibanding dengan Na-Diklofenak sebagai obat pembanding.

Persentase inhibisi radang rata-rata juga menunjukkan ada atau tidaknya aktivitas anti inflamasi dari obat atau

ekstrak dan terdapat perbedaan dari kombinasi dosis yang ternyata lebih efektif dibandingkan dengan pemberian tunggal. Mekanisme senyawa flavonoid dalam menghambat proses terjadinya inflamasi melalui dua cara yaitu menghambat permeabilitas kapiler dan menghambat metabolisme arakidonat serta sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endothelial, sedangkan senyawa saponin dengan cara menghambat pembentukan eksudat dan kenaikan permeabilitas vascular (Fitriani dkk, 2011). Ada kalanya isolat yang diperoleh dari hasil fraksinasi bahan alam tidak memberikan efek farmakologi yang diharapkan hal ini dimungkinkan karena ketidakstabilan senyawa aktif dalam proses pemurnian, adanya dugaan interaksi senyawa aktif yang meliputi sinergi, antagonisme dan lain-lain atau adanya senyawa aktif yang belum diketahui (Saptarini dan Deswati, 2014).

Ekstrak kasar *Kaempferia galanga* L telah dilaporkan memiliki sifat antiinflamasi dan analgesik. Namun, konstituen yang bertanggung jawab atas sifat-sifat ini dan mekanisme yang mendasari sifat-sifat ini belum dievaluasi. Dalam sebuah penelitian baru-baru ini, dilaporkan bahwa efek anti-inflamasi dari *Kaempferia galanga* L terutama disebabkan oleh konstituen etil-p-

metoksisinamat (EPMC). Hal ini merupakan laporan pertama tentang efek antiinflamasi EPMC yang diisolasi dari *Kaempferia galanga* L. Dalam sebuah studi baru-baru ini, efek penghambatan EPMC dan turunan tiourea dalam model fibrosarcoma tikus dilaporkan.

Mekanisme kerja etil p-metoksisinamat dan etil sinamat di *Kaempferia galanga* L. hampir sama dengan obat golongan NSAID dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) melalui metabolisme asam arakidonat yang menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin (PG) yang timbul dari cedera pada jaringan. Prostaglandin ini adalah mediator inflamasi yang dapat menyebabkan tumor (pembengkakan) dan timbulnya nyeri (dolor). Dalam studi mekanistik antiinflamasi in vitro, EPMC ditemukan menghambat COX-1 dan COX-2 secara non-selektif. Selain penghambatan sintesis PG, *Kaempferia galanga* L juga menghambat beberapa mediator inflamasi TNF- α , IL-1 β , dan Nitric Oxide (NO) (Umar et al., 2012).

Meskipun aktivitas antioksidan daun *Kaempferia galanga* L belum terbukti, proses inflamasi disertai dengan peningkatan aktivitas radikal bebas dan kemampuan AEKG untuk mempromosikan aktivitas anti- inflamasi, itu adalah masuk akal untuk memasukkan sifat antioksidan

tanaman sebagai salah satu mekanisme yang berkontribusi terhadap aktivitas anti-inflamasi yang diamati. Dalam hal mekanisme aksi yang terlibat, aktivitas antinosiseptif AEKG dapat dikaitkan dengan modulasi nitrat oksida sintase tipe 2 (NOS-2), protein tirosin kinase, jalur protein kinase C, dan jalur L- arginin/NO oleh flavonoid. NOS-2 yang terlibat dalam sintesis NO telah dikaitkan dengan mekanisme antinosiseptif dan anti-inflamasi, sedangkan protein tyrosine kinase dilaporkan melibatkan ekspresi NOS-2. Di sisi lain, aktivitas anti-inflamasi AEKG disarankan karena kemampuan senyawa tersebut untuk menyebabkan efek vasodilatasi dan untuk memodulasi fosfolipase A2 dan fosfolipase C, COX, dan/atau jalur lipoksigenase (Sulaiman, et al., 2007).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa kombinasi ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.) dan ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan penggunaan yang tunggal berdasarkan metode SPSS. Dilihat dari persentase inhibisi dengan kombinasi lebih baik dibandingkan dengan pemberian yang tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, R., D.T. Indrawati, dan M.A. Masruhin. (2015). Aktivitas ekstrak daun salam (*eugenia polyantha*) sebagai antiinflamasi pada tikus putih (*rattus norvegicus*). *J. Trop. Pharm. Chem*, vol 3(2): 120-123.
- Asheesh Kumar, K.C. Singhal, R.A.Sharma, Govind K. Vyas, Vinod Kumar. (2012). Analysis of antioxidant activity of *catharanthus roseus* l and it's association with habitat temperature. *Asian J. Exp. Biol. Sci.* 3(4): 706-713.
- Barik, Kanungo, Tripathy, Panda, dan Padhi. (2015). A review on therapeutic potential of polyherbal formulations. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. Vol. 7 (3): 211-228.
- Departemen Kesehatan RI. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Dermiati, T., Akhmad, K., Viani, A., dan Feiverin, T.. (2018). Uji antiinflamasi ekstrak etanol kulit batang ceremai (*phyllanthus acidus* l . Skell) terhadap edema kaki tikus. *Farmakologika Jurnal Farmasi*. 1–8.
- Duarte, D.B., Vasko, M.R., and Fehrenbacher, J.C. (2016). Models of inflammation: carrageenan air pouch. *Current Protocols in Pharmacology*, 72:5.6.1-5.6.9.
- Fitriyani A, Winarti L, Muslichah S, Nuri N. (2011). Anti-inflammatory activity of piper crocatum ruiz & pav leaves metanolic extract in rats. *Maj Obat Tradis*. Vol 16(1):34-42.
- Komagamine, J. & Kobayashi, M. (2019). Prevalence of hospitalisation caused by adverse drug reactions at an internal medicine ward of a single centre in japan: a cross-sectional study. *BMJ Open*; 9; 1–7.
- Nurcholis, I.A., Yusriadi, & Sulastri, E. (2018). Aktivitas antiinflamasi gel ekstrak rumput mutiara (*ordelandia corymbosa* l .) Pada tikus (*rattus norvegicus* l .) Yang diinduksikan karagenan. *Biocelebes*, 12: 88–97.
- Risa, R.P., Rachmi, F.H., Sri, R. (2017). Pengaruh ekstrak daun tapak dara (*catharanthus roseous*) terhadap jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka di mukosa

- oral. *Journal caninus denstistry*, Vol 2(1) : 20-30
- Samodra, G., Dina, F. (2019). Anti-inflammatory effects of kaempferia galanga l. Rhizome extract in carrageenan-induced female rats. *Advances in Health Sciences Research*. volume 20. Atlantis Press.
- Saptarini N.M, Deswati DA. (2014). Antidiabetic and antidiarrheal activity of myrmecodia pendens. *World J Pharm Pharm Sci*. vol 3(12):381-387
- 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.
- Sulaiman, M. R., Zakaria, Z. A., Daud, I. A., Ng, F. N., Ng, Y. C., & Hidayat, M. T. (2007). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of kaempferia galanga leaves in animal models. *J of Nat Med*. 62(2): 221–227.
- Sulistia, G. dan Freedy, W.P. (2016). Analgesik-antipiretik analgesik antiinflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya. Dalam: gan, s.g. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 6. Jakarta: FKUI.
- Umar, M. I., Asmawi, M. Z., Sadikun, A., Atangwho, I. J., Yam, M. F., Altaf, R., & Ahmed, A. (2012). Bioactivity-guided isolation of ethyl-p-methoxycinnamate, an anti-inflammatory constituent, from kaempferia galanga l. Extracts. *J of Molecules*. 17(7): 8720–8734.
- Umar, M., Asmawi, M., Sadikun, A., Majid, A., Al-Suede, F., Hassan, L., Ahamed, M. (2014). Ethyl-p-methoxycinnamate isolated from kaempferia galanga inhibits inflammation by suppressing interleukin-1, tumor necrosis factor- α , and angiogenesis by blocking endothelial functions. *J of Clinics*. 69(2): 134–144.