

REVIEW: SELEDRI *Apium Graveolens*. Linn. SEBAGAI TABLET ANTI-INFLAMASI

Ainaa Hazirah Binti Shamsul Anuar, Jutti Levita

Program Studi Sarjana Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
ainaahazirah11@gmail.com

ABSTRAK

Seledri atau nama sintifiknya *Apium Graveolens*. Linn merupakan satu tanaman yang secara tradisionalnya sering diguna sebagai penambah nafsu makan, lalap dan juga sebagai penghias dalam makanan. Dengan menggunakan metode granulasi basah, tablet dari akar seledri telah dicetak dan seterusnya dievaluasi. Seledri memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat anti-inflamasi karena ia mengandung senyawa utama Apiin yang merupakan zat metabolit utama untuk anti-Inflamasi. Didalam sistem tubuh, Apiin akan terhidrolisis menjadi gula dan aglikon apigenin yaitu satu zat yang terbukti dapat mengatasi gejala inflamasi. Telah dibuat tablet dengan menggunakan kombinasi bahan esipien laktosa, amilum manihot dan avicel 102, primojel dan magnesium stearat. Yang dibuat bervariasi adalah bahan pengikat yang digunakan yakni HPMC 2910 3 cps, PVP K30 dan gelatin.

Kata Kunci: akar seledri, anti inflamasi, sediaan tablet, evaluasi tablet.

ABSTRACT

Celery or its scientific name, Apium Graveolens. Linn is a plant that is traditionally used as an appetite enhancer, salad and also as a decorative in food. Using the method of wet granulation, tablets from the roots of a celery's extracts have been printed and evaluated. Celery is said to have the potential to be developed as an anti-inflammatory drug because it contains Apiin, which is the main metabolite substance for anti-inflammatory action. In the body system, apiin will be hydrolyzed into sugar and apigenin aglicon an active substance that are proven to overcome the symptoms of inflammation. Tablets have been formulated using a combination of lactose, amylum manihot and magnesium stearate. The binder used, HPMC 2910 3cps, PVP K30 and gelatin are made varies.

Keywords: *celery's roots, anti-inflammation, tablet preparation, tablet evaluation.*

Diserahkan: 03 Juli 2018, Diterima 03 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara yang kaya dengan tanaman obat, dan sangat berpotensi untuk dikembangkan, terutamanya pada bidang kesehatan dan kefarmasian (Departmen Kehutanan, 2009).

Seledri atau *Apium graveolens* secara dasarnya dianggap sebagai makanan ringan untuk diet, antara khasiat seledri adalah, ia kaya dengan kalsium dan kalium yang mampu untuk membantu mengurangi retensi cairan dan mencegah terjadinya tekanan darah tinggi. Nama asing untuk

tanaman ini adalah han-ch'in, qincai, celery, rue, kintsay dan lain-lain (Dalimartha, 2000). Didalam seledri, terkandung juga protein, lemak total, karbohidrat, serat, vitamin C, vitamin B3, vitamin B6, folate dan magnesium (Supriyatna & Febriyanti, 2014).

Dalam ilmu botani, seledri dikatakan memiliki kandungan flavonoid, saponin, dan polifenol. Senyawa flavonoid yang siap diisolasi pula mengandung senyawa aktif apigenin dan apiin. Kedua-dua senyawa ini dikatakan bermanfaat untuk digunakan sebagai agen anti-inflamasi. Seledri dikatakan mengandung sejumlah besar bioflavonoid apigenin yaitu inhibitor COX-2 yang kuat, dimana ia mampu untuk menghentikan peradangan sama seperti efektifnya obat anti-inflamasi yang lain (Goodman, 2008). Seledri yang mengandung Andrografolid dilihat memiliki potensi besar sebagai obat anti-inflamasi dengan berbagai mekanisme kerja. Menurut hasil beberapa penelitian, andrografolid juga bekerja pada sel RAW 264.7 yang dapat menghambat ekspresi protein inducible nitric oxide synthase (iNOS) (Chiou, Chen & dkk, 2000); pada sel embryonic kidney 293; CRL-1573, sel

promyeloid HL-60; CCL-240, -lain/sel fibroblast mencit NIH3T3; CRL-1658 (Jian & dkk, 2004) dan lain-lain.

METODE

Metode yang digunakan adalah metode studi literatur. Studi literatur dilakukan menggunakan browser dan situs pencarian dengan kata kunci Akar Seledri, Anti Inflamasi, Sediaan Tablet, Evaluasi Tablet. Pencarian dengan kata kunci ini dilakukan baik dalam Bahasa Indonesia maupun Bahasa Inggris. Selain itu, terdapat beberapa literatur yang digunakan lebih dari 10 tahun dan digunakan hanya sebagai informasi penunjang.

Metode pembuatan tablet adalah dengan cara granulasi basah. Untuk mempersiapkan massa cetak tablet, maka pada proses pencampuran dilakukan 10 formulasi yang masing-masing mengandung 100 mg ekstrak. Sebagai bahan pengisi adalah kombinasi laktosa, amilum manihot dan avicel 102, sebagai disintegran primojel dan lubrikan adalah magnesium stearat. Yang dibuat bervariasi adalah bahan pengikat yang digunakan yakni HPMC 2910 3 cps, PVP K30 dan gelatin.

HASIL

Tabel 1. Rancangan Formulasi Tablet (Nadhil & dkk, 2017).

Bahan	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Ekstrak (q.s)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Laktosa (q.s)	22,5	217,5	212,5	207,5	217, 5	212, 5	207, 5	217, 5	212, 5	207, 5
Amylum Manihot 20%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Avicel PH 102 10%	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
HPMC 2910 3 cps	0	5	10	15	-	-	-	-	-	-
PVP K30	-	-	-	-	5	10	15	-	-	-
Gelatin	-	-	-	-	-	-	-	5	10	15
Primojel	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mg Stearat	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Berat total tablet 500 mg. Semua dalam satuan berat miligram

HPMC hydroxypropyl methyl cellulose *PVP* polyvinyl pyrrolidone

PEMBAHASAN

Aspek Botani

Di Indonesia Seledri dikatakan diperkenalkan oleh penjajah Belanda dan dimanfaatkan daunnya untuk sediaan

sup atau sebagai lalapan (BaitulHerbal, 2012).

Seledri banyak diguna untuk peluruh air seni, peluruh haid, dan penambah nafsu makan, mengobati orang dengan pilek, flu, retensi air, pencernaan

yang buruk, berbagai jenis radang sendi, dan penyakit tertentu dari hati dan limpa. Akar seledri juga digunakan untuk memacu enzim pencernaan. Buahnya untuk pereda kejang. Daunnya pula berkhasiat sebagai obat melawan demam. Air perasan seledri pula dikatakan mempunyai sifat mendinginkan dipercaya dapat mendinginkan kepala. (Sudarsono & dkk, 1996).

Taksonomi

Kingdom : Plantae
Sub Kingdom : Tracheobionta
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Apiales
Famili : Apiaceae
Genus : *Apium* L.
Spesies : *Apium graveolens* L.
(Lansdown, 2013).

Morfologi

Batang tanaman Seledri dapat tumbuh dengan ketinggian hampir 1 meter, tidak berkayu, beralus, bercabang, dan berwarna hijau. Daunnya pula tipis majemuk, melebar atau meluas dari dasar, memiliki tangkai di semua atau kebanyakan daun. Setiap daun memiliki tangkai sepanjang 1-2,7cm. Bunganya seledri kebanyakannya adalah bunga tunggal, dengan tangkai yang jelas, sisi kelopak yang tersembunyi. Akarnya adalah akar tanggung dengan serabut sedalam 30 cm

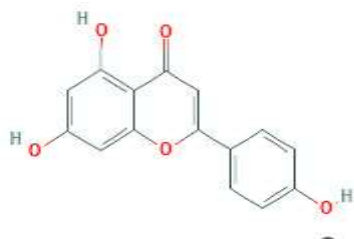
dibawah permukaan tanah dan menyebar ke samping (Sudarsono & dkk, 1996). Di Indonesia, seledri dapat tumbuh baik di dataran rendah maupun tinggi. Tumbuhan seledri ini dikategorikan sebagai sayuran. Perkebunan seledri di Indonesia terdapat banyak di Brastagi, Sumatera Utara dan di Jawa Barat tersebar di daerah berhawa sejuk (Nursahedah,2008).

Kandungan Kimia

Tanaman ini dilihat mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, kalsium, zat besi, vitamin A, vitamin B1, vitamin C, fosfor, glikosida, apin dan apiol. Senyawa lain yang ditemukan didalam seledri yakni tannin, furocoumarin, minyak atsiri, seskuiterpena alcohol dan juga asam lemak juga tidak kurang banyaknya. Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang banyak ditemui dan dikatakan memiliki sifat antinflamasi yang kuat. Apigenin yaitu salah satu komponen flavonoid yang utama pada seledri (Al-Snafi,2014).

Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang dapat terdistribusi secara luas pada tumbuhan karena sifatnya yang polar yang larut dalam air, hal ini berarti bahwa flavonoid dapat terdistribusi pada semua organ tanaman, hanya saja akumulasi flavonoid pada masing-masing organ tanaman berbeda-beda tergantung dari spesiesnya (Kardono & Jamilah, 2004).

Didalam tubuh, apiin (glikosida flavonoid) akan mengalami proses hidrolisis oleh asam lambung menjadi gula dan aglikon apigenin. Apigenin akan terbentuk dari proses hidrolisis apiin yang dibantu oleh asam lambung. Menurut kajian, seperti Flavonoid yang lain, apigenin dikatakan dapat menurunkan stress oksidatif dan dapat mencegah beberapa faktor antiinflamasi. Flavonoid juga dikatakan merupakan agen antiinflamasi yang kuat karena ia juga mampu beraksi dengan baik ketika diberikan setelah peradangan menetap. Suatu kajian telah dilakukan kepada tikus telanjang yang diinokulasi dengan sel MCF7 kanker payudara manusia. Hasilnya terlihat apabila terjadi penurunan pada sel



inflamasi (Sawatzky & dkk, 2006).

Gambar 2: Senyawa apigenin yang merupakan turunan dari flavonoid (Pubchem, CID 5280443).

Apigenin (4', 5,7-trihydroxyflavone), ditemukan di banyak tanaman, utamanya tumbuhan hijau seperti seledri. Ia adalah produk alami yang merupakan komponen flavonoid utama sari seledri yang termasuk kelas flavon.

Apigenin merupakan aglikon dari beberapa glikosida yang terjadi secara alami. Ia dikatakan bisa menembusi penghalang darah-otak, memberi efek pada inflamasi, produksi protease dan juga dapat memberi efek kepada efektivitas terhadap berbagai jenis kanker sementara ianya tidak menunjukkan sebarang efek toksik pada manusia (Shukla & Gupta, 2008).

Efek Toksik

Seledri mengandung senyawa psoralen yang merupakan toksin alami pada tanaman pangan yang juga termasuk ke dalam golongan kumarin. Senyawa ini dapat menimbulkan efek sensitivitas pada kulit jika terkena sinar matahari. Untuk menghindari efek toksik seledri, konsumen disarankan sebaiknya menghindari dari terlalu banyak mengkonsumsi seledri mentah, lebih aman jika ianya dimasak karena psoralen akan terurai melalui proses pemanasan (BPOM RI, 2018).

Aktivitas Farmakologi

Patofisiologi

Inflamasi adalah salah satu respon tubuh terhadap cedera jaringan ataupun suatu infeksi. Inflamasi merupakan proses alami untuk mempertahankan homeostasis tubuh akibat adanya agen atau senyawa asing yang masuk (Ikawati, 2011). Peradangan adalah suatu reaksi kompleks respon imun yang terhadap kecederaan terhadap jaringan, atau infeksi yang

disebabkan oleh beberapa faktor, contohnya pathogen. Seperti contoh, khususnya bakteri gram negatif yang memiliki LPS, apabila ia masuk ke tubuh target, maka akan terjadinya reaksi (Kruzel & dkk, 2000). Walau inflamasi merupakan satu respon tubuh, tetapi ia mungkin boleh menjadi satu repon yang lebih buruk dari penyakit yang dihadapi itu sendiri, dan dalam kondisi yang ekstrim, ia bias berakibat fatal (Diandian, 2008).

Tanpa inflamasi, infeksi akan terus berkembang, dan luka tidak akan pernah sembuh, dan organ yang cedera dapat menjadi luka yang terus bernaah dan memburuk. Inflamasi akan berhenti apabila agen penyebab telah dieliminasi dan mediator-mediator yang dilepaskan telah diuraikan atau disingkirkan. Rangsang akan memicu lepasnya mediator-mediator inflamasi, seperti histamine, bradikinin, serotonin, prostaglandin, dan lain sebagainya yang kemudian akan menyebabkan reaksi radang misalnya panas, nyeri, pembengkakan, dan banyak macam lainnya. kerusakan sel yang terkait inflamasi tersebut akan berpengaruh pada membrane sel yang menyebabkan leukosit mengeluarkan enzim-enzim lisosomal dan arakidonat. Enzim-enzim ini yang kemudian akan membentuk prostaglandin dengan bantuan dari enzim lain, yaitu cyclooxygenase atau nama lainnya adalah COX. (Garje & Salunkhe, 2013).

Telah dilakukan penelitian secara invo dan didaaptkan bahwa andrografolid akan bekerja terhadap COX-2 setelah membentuk ikatan hidrogen dengan situs pengikatan Arg513 dengan SC-558 pada andrografolid. Ikatan ini merupakan ikatan yang baik dan menguntungkan dengan energi yang kecil yaitu -10,7717 hingga -11,7963 kkal/mol (Levita & dkk, 2010).

Mekanisme Anti-inflamasi Apiin dan Apigenin dalam Akar Seledri

Mekanisme kerja anti-inflamasi dari apigenin adalah dengan cara menghambat aktivitas collagenase yang terlibat dalam rheumatoid arthritis (RA) dan menekan lipopolysaccharide (LPS) -induced nitric oxide (NO) produksi dengan cara tergantung dosis dalam RAW264,7 sel makrofag. Pretreatment dengan apigenin juga mengurangi ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2) yang diinduksi LPS (Kruzel & dkk, 2000).

Selain itu, apigenin sangat mengurangi nekrosis tumor necrosis factor-alpha (TNF-alfa) dari monosit ke HUVEC monolayer (Lixandru, 2015).

Apigenin secara signifikan menekan peningkatan regulasi TNF-alpha-stimulated dari molekul adhesi seluler vaskular-1 (VCAM-1) -, molekul adhesi intraseluler-1 (ICAM-1) -, dan E-selectin-mRNA ke tingkat basal juga dapat menghambat IL-1 β (Yang & dkk, 2013). Secara bersama-sama,

hasil ini menunjukkan bahwa apigenin memiliki aktivitas anti-inflamasi yang signifikan yang melibatkan penghambatan NO-mediated COX-2 expression dan monocyte adherence. Hasil ini lebih lanjut menunjukkan bahwa apigenin mungkin berguna untuk manajemen terapeutik penyakit inflamasi (Lee & dkk, 2007).

Tablet

Tablet merupakan suatu bentuk sediaan obat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Tablet dikatakan mempunyai kualitas yang baik apabila ia memiliki sifat yang mudah mengalir, mudah dikempa, mudah lepas dari cetakannya dan juga mudah untuk melepaskan bahan obatnya. (Ansel, 1989).

Metode granulasi basah paling banyak dilakukan dalam memproduksi tablet kompresi. Tablet dengan granulasi basah pertama-tama ditimbang dan dicampurkan bahan-bahan, pembuatan granulasi basah, pengayakan granul basah, pengeringan, pengayakan granul kering, pencampuran bahan pelican dan penghancur, pembuatan tablet dengan metode kompresi. Metode ini dilakukan atas alasan bahan obat yang digunakan tidak dapat dicetak langsung, misalnya karena sifatnya yang kohesif, sifat aliran dan kompresibilitas yang kurang baik, sementara dosisnya yang besar serta memerlukan penambahan bahan pewarna

dalam bentuk larutan sehingga dibutuhkan penggunaan bahan pengikat (Ansel, 1989).

Kualitas tablet herbal dipengaruhi oleh jenis ekstrak, bahan tambahan, metode pembuatan, dan alat yang digunakan pada pembuatan tablet. Untuk memperoleh tablet herbal bermutu, perlu dilakukan proses standardisasi mulai dari proses ekstraksi, pengeringan ekstrak, pencampuran ekstrak dengan bahan tambahan, pembuatan tablet ekstrak herbal serta prosedur evaluasi tablet yang dihasilkan (Sugiyono, 2013).

Evaluasi Massa Cetak Tablet dan Evaluasi Tablet.

Uji Sudut Diam

Penetapan sudut diam dilakukan dengan menggunakan corong yang bagian atas berdiameter 12 cm, diameter bawah 1 cm dan tinggi 10 cm. Granul dimasukkan ke dalam corong, lalu dialirkan melalui ujung corong dan ditentukan besar sudut diamnya. Sudut diam yang lebih kecil atau sama dengan 30° menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir dengan bebas, tetapi bila sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° biasanya daya mengalirnya kurang baik (Banker & dkk, 1994).

Pengetapan

Pengetapan menunjukkan penerapan volume sejumlah granul atau serbuk akibat hentakkan (tapped) dan getaran (vibrating).

Uji Waktu Alir

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat. Granul dimasukkan ke dalam corong setinggi 2/3 tinggi corong lalu dialirkan melalui ujung corong dan dihitung waktu alirnya. Kecepatan alir granul penting karena ia berpengaruh terus pada keseragaman pengisian ruang kompresi dan keseragaman bobot tablet. Persyaratan: 10 detik untuk 100 g granul (Voigt, 1984).

Uji Keseragaman Bobot

Ditimbang 20 tablet dari masing-masing formula dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu per satu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B sesuai syarat yang tercantum pada Farmakope. (Seokemi & dkk, 1987).

Uji Keseragaman Ukuran

Dipilih 20 tablet dari masing-masing formula, diukur tebal dan diameter masing-masing tablet menggunakan alat ukur. Menurut Farmakope Indonesia III, syarat keseragaman ukuran kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1/kali tebal tablet.

Uji Kekerasan Tablet

Digunakan alat hardness tester. Cara kerjanya yaitu sebuah tablet diletakkan tegak lurus diantara anvil dan punch, tablet dijepit dengan cara memutar sekrup pengatur sampai tanda lampu stop menyala. Lalu knop ditekan sampai tablet pecah. Angka yang ditunjukkan jarum penunjuk skala dibaca. Persyaratan kekerasan tablet: 4-8 kg (Seokemi & dkk, 1987).

Uji Friabilitas atau Kerapuhan

Alat yang digunakan ialah friability tester. Caranya ditimbang 20 tablet, dicatat beratnya (A gram), lalu dimasukkan ke dalam alat dan alat dijalankan selama 4 menit (100 kali putaran). Setelah batas waktu yang ditentukan, tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk-serbuk halus lalu ditimbang lagi (B gram).

$$(F) = \frac{A-B}{A} \times 100\%$$

Syarat: kehilangan bobot $\leq 1\%$ (Seokemi & dkk, 1987).

Uji Disolusi

Uji ini dilakukan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang terlarut dan memberikan efek terapi di dalam tubuh. Antara beberapa faktor yang boleh mempengaruhi proses disolusi tablet adalah kecepatan pengadukan, temperatur pengujian, viskositas, pH, komposisi medium disolusi, dan ada atau tidak bahan

pembasah (wetting agent) (Sulaiman, 2007).

Pengamatan Penampilan Fisik

Pengujian stabilitas tablet dilakukan pada suhu kamar, 27°C dengan kelembaban 75%, dalam turun waktu satu bulan. Pengaruh suhu dan waktu pada karakteristik fisik tablet dievaluasi untuk menilai stabilitas fisik.

Setelah dievaluasi sediaan tablet didapatkan bahwa untuk uji kekerasan semua formula mempunyai kekerasan yang sudah sesuai dengan persyaratan yakni masuk pada rentang 4-8 kg, bahkan pada F4, F6 dan F7 mempunyai kekerasan lebih dari 8 kg. Jika ditinjau dari sifat kerapuhannya pula maka semua formula tersebut mempunyai kerapuhan yang baik, yakni kurang dari 2% dan untuk waktu hancur bagi semua formula memenuhi persyaratan waktu hancur kurang dari 15 menit kecuali formula F7, F9 dan F10. Berdasarkan data tersebut di atas ditunjukkan bahwa untuk F1 yang merupakan formula tablet tanpa bahan pengikat sudah memenuhi persyaratan mutu fisik tablet. (Nadhil & dkk, 2017). Hal ini dikarenakan esipien yang diguna seperti avicel 102 sudah memiliki daya pengikat, sehingga dapat membentuk massa granul yang baik dan bila dikempa menghasilkan tablet yang acceptable dengan mutu fisik

yang memenuhi persyaratan yang diinginkan.

SIMPULAN

Akar seledri memiliki berbagai jenis kandungan senyawa metabolit yang berguna. Senyawa flavonoid yang mengandung senyawa aktif apigenin dan apiin dikatakan bermanfaat untuk digunakan sebagai agen anti-inflamasi. Seledri mengandung sejumlah besar bioflavonoid apigenin yaitu suatu inhibitor COX-2 yang kuat, dimana ia mampu untuk menghentikan peradangan sama seperti efektifnya obat anti-inflamasi yang lain. Melihat dari formulasi dan evaluasi tablet pula, dengan demikian dapat disimpulkan bahwa Formula tablet tanpa menggunakan bahan pengikat (F1) adalah merupakan formula terpilih.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada dosen pembimbing Prof. Dr. Jutti Levita, M.Si., Apt dan dosen mata kuliah metodologi penelitian dan biostatistika, Rizky Abdulah, Ph.D, Apt karena telah banyak membantu.

DAFTAR PUSTAKA

Al-Snafi, A.E., 2014. The Pharmacology of Apium graveolens- A Review, International Journal for Pharmaceutical Research Scholars.Department of Pharmacology, College of Medicine, Thi qar University, Nasiriya.

- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi keempat, Jakarta, UI Press.
- Banker, G.S., and Anderson, N.R., 1994, In Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig J.L., Eds, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed., Philadelphia, Lea and Febiger.
- BaitulHerbal. 2012. Tanaman Herbal Seledri. Tersedia online di <http://baitulherbal.com/tanaman-herbal/tanaman-herbalseledri/> [diakses pada 26 Maret 2018].
- BPOM RI.2008. Seledri (*Apium graveolens*. L.) Sebagai Bahan Obat Alam. Tersedia online di <http://www.pom.go.id/pdf>. [diakses pada 4 April].
- Chiou WF, Chen CF, Lin JJ. Mechanisms of suppression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in RAW 264.7 cells by andrographolide. *Br J Pharmacol*. 2000;129(8):155360.
- Dalimartha S. 2000. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia. Bogor. Trobus Agriwidya.
- Diandian shen. 2008. *Development of anti-inflammatory agents from the aromatic plants, Origanum spp.and Mentha spp., and analytical methods on the quality control of bioactive phenolic compounds*, Dissertation work.
- Departmen Kehutanan.2009. *Pedoman Inventarisasi Hutan Menyeluruh Berkala(IHMB) pada Usaha Pemanfaatan Hasil Hutan Kayu Pada Hutan Produksi*. Peraturan Menteri Kehutanan No P.33/Menhut-II.
- Garje K.L., Salunkhe K.S., 2013.*anti-inflammatory herbal gel of Boswellia serrata & Vitex negundo* , IJPBS.
- Goodman G. 2008. *The Pharmacological basis and therapeutics*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Bandung.
- Ikawati, Z., 2011, *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*, Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Jian-Guo Geng Y-FX, Bu-Qing Y, Yi-Dan L, Jian-Guo W, Xiang- Jiu H, Xianfeng L, et al. 2004. Andrographolide Attenuates Inflammation by Inhibition of NF- κ B Activation through Covalent Modification of Reduced Cysteine 62 of p50.
- Kardono, LB., Jamilah M. 2004. *Aktivitas Antioksidan Sari Buah Mahkota Dewa*, Prosiding Seminar Nasional XXV TOI, Tawangmangu, Jateng.
- Kruzel ML, Harari Y, Chen CY, Castro GA. 2000. *Lactoferrin protects gut mucosal integrity during endotoxemia induced by lipopolysaccharide in mice. Inflammation*. 2000;24(1):33-44
- Lansdown, R.V. 2013. *Apium graveolens*. The IUCN Red List of Threatened Species2013e. T164203A13575099. Tersedia online di <http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2013-1.RLTS.T164203A13575099.e> [Diakses pad27 March 2018].
- Lee & dkk. 2007. *Anti-inflammatory mechanisms of apigenin: inhibition of cyclooxygenase-2 expression, adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells, and expression of cellular adhesion molecules*. Plant Resources Research Institute, Duksung Women's University Seoul. Korea.
- Levita JN, As'ari; Mutholib, Abdul; and Ibrahim, Slamet. 2010. *Andrographolide Inhibits COX-2 Expression in Human Fibroblast Cells Due to its Interaction with Arginine and Histidine in*

- Cyclooxygenase Site*. Journal of Applied Sciences 2010;10 (14)(1481-1484).
- Lixandru. 2015. Properties and Benefits of Celery. Tersedia online di <https://www.natureword.com/tag/celeryapigenin/> [Diakses pada 30 Maret 2018].
- Nadhil.N, Gunawan, Pertiwi SP, Utomo G. 2017. Formulasi Tablet Obat Herbal Pegagan (*Centella Asiatica L*) (PDF Download Available) tersedia online di <http://researchreport.umm.ac.id/index.php/researchreport/article/download/1411/1625>. [diakses pada 18 June 2018].
- Nursahedah. 2008. *Seledri Wortel dan Tomat. Di dalam: Epik Finilih, editor. Mengenal Budidaya dan Manfaatnya*. Depok: Arya Duta.
- PubChem. 2018. Compound Summary for Apigenin. Tersedia online di <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/apigenin#section=Top> [Diakses pada 15 Mei 2018].
- Sawatzky D, Willoughby D, Colville-Nash P, Rossi A. 2006. *The involvement of the apoptosis-modulating proteins Erk 1/2, Bcl-xL, and Bax in the resolution of acute inflammation in vivo*. Am J Pathol.
- Soekemi, R A., Yuanita, T., Aminah, F., Usman, S., 1987. *Tablet*. Mayang Kencana: Medan.
- Sudarsono, Pudjoanto, A., Gunawan, D., Wahyuono, S., Donatus, I. A., Drajad, M., Wibowo, S., dan Ngatidjan, 1996, *Tumbuhan Obat, Hasil Penelitian, Sifat-sifat dan Penggunaan*, 44-52, Pusat Penelitian Obat Tradisional, UGM, Yogyakarta.
- Sugiyono. 2012. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Supriyatna, Iskandar, Febriyanti. 2014. *Suplemen Herbal dan Makanan Super*. Seri Herbal Medik. Deepublish. Yogyakarta.
- Shukla S1, Gupta S201. 2008. "*Apigenin: a promising molecule for cancer prevention*". Journal of Agricultural and Food Chemistry.
- Voigt. 1984. *Buku Ajar Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan oleh Soendani Noeroto S.UGM Press, Yogyakarta.
- Yang M, Cao L, Xie M, Yu Y, Ka R, Yang L, et al. 2013. *Chloroquine inhibits HMGB1 inflammatory signaling and protects mice from lethal sepsis*. *Biochemical pharmacology* 2013;86(3): 410-8.