



Activity of Lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*) Leaves Essential Oil as Anti-inflammatory in Male Mice (*Mus musculus*)

Kartika I. Susilowati¹, Wisnu C. Prabowo^{2,3}, Islamudin Ahmad^{1,3*}

¹Program Studi S¹ Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, 75119 Kalimantan Timur, Indonesia

²Program Studi D³ Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, 75119 Kalimantan Timur, Indonesia

³Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian 'FARMAKA TROPIS', Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, 75119 Kalimantan Timur, Indonesia.

Submitted 10 February 2024; Revised 12 June 2024; Accepted 12 June 2024; Published 31 July 2024

*Corresponding author: islamudinahmad@farmasi.unmul.ac.id

Abstract

Inflammation is a natural response of body cause by strange substances that can damage the body cells and tissues. Lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*) is an endemic plant from West Kutai which is used as a respiratory-lozenges. Lintut leaves have a distinctive aroma and contain alkaloids, terpenoids and phenols. This research aims to determine its anti-inflammatory activity, the best dose, and effectiveness as an anti-inflammatory. This research used the croton oil induction method which is applied topically to the ears of mice. Mices were divided into five groups, concentrations of 5%, 10%, 15%, negative control (acetone), and positive control (diclofenac sodium cream 1%). The research obtained were ear weighing, macroscopic and microscopic images. Moreover, the results showed that only at a concentration of 10% the essential oil of lintut leaves had anti-inflammatory activity, namely with a percent edema value of 26.48%. This concentration was then compared with 1% diclofenac sodium cream. The data analysis showed a significant difference, this shows that the 10% concentration has good effectiveness as an anti-inflammatory.

Keywords: Antiinflammatory, Essential Oil; Lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*).

Aktivitas Minyak Atsiri Daun Lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*) sebagai Antiinflamasi pada Mencit Jantan

Abstrak

Inflamasi merupakan respon alami tubuh karena adanya zat asing yang masuk dan menyebabkan kerusakan sel dan jaringan tubuh. Lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*) merupakan tanaman endemik khas dari Kutai Barat yang secara empirik dimanfaatkan sebagai pelega pernapasan dengan cara dihirup, karena daun Lintut memiliki aroma khas (minyak menguap) serta diketahui memiliki kandungan alkaloid, terpenoid, dan fenol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi, dosis terbaik, dan efektivitasnya sebagai antiinflamasi. Penelitian ini menggunakan metode induksi *croton oil* yang diaplikasikan secara topikal pada telinga mencit. Mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok uji yaitu konsentrasi 5%, 10%, 15%, kontrol negatif (aseton), dan kontrol positif (krim natrium diklofenak 1%). Adapun hasil penelitian yang diperoleh adalah berupa data hasil penimbangan bobot telinga, gambaran makroskopik, dan gambaran mikroskopik. Kemudian dihitung persen edema dan dianalisis statistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya pada konsentrasi 10% minyak atsiri daun lintut memiliki aktivitas antiinflamasi yaitu dengan nilai persen edema sebesar 26,48%. Konsentrasi ini selanjutnya dibandingkan dengan krim natrium diklofenak 1%. Hasil menunjukkan bahwa konsentrasi 10% memiliki efektivitas yang baik sebagai antiinflamasi dengan perbedaan yang signifikan, yang diharapkan dapat menjadi data awal untuk penelitian lebih lanjut terutama sebagai bahan baku sediaan farmasi berbahan aktif antiinflamasi dan pengembangan formula sediaan sesuai peruntukannya.

Kata Kunci: Antiinflamasi; Lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*); Minyak atsiri

1. Pendahuluan

Inflamasi merupakan respon alami tubuh akibat adanya zat asing yang masuk dan menimbulkan kerusakan sel dan jaringan pada tubuh.¹ Inflamasi bertujuan untuk menghilangkan zat asing dan memperbaiki jaringan yang rusak tersebut. Namun dalam prosesnya terkadang menyebabkan rasa tidak nyaman seperti dapat menimbulkan rasa nyeri dan apabila berlangsung lama dan berlebihan dapat merusak jaringan lainnya hingga dapat menyebabkan penyakit-penyakit serius seperti aterosklerosis, artritis rheumatoid, hipersensitivitas, hingga kematian.² Ciri umum dari inflamasi dapat berupa rubor (kemerahan), dolor (nyeri), calor (panas), tumor (pembengkakan) dan *functio laesa*. Pemicu terjadinya reaksi inflamasi adalah infeksi, respon imun, kematian jaringan, zat asing, dan trauma.³

Obat-obat antiinflamasi adalah obat yang telah banyak digunakan dipasaran untuk mengatasi inflamasi. Obat tersebut terbagi menjadi dua golongan yaitu golongan kortikosteroid dan golongan NSAID (*Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug*). Obat golongan kortikosteroid memiliki mekanisme kerja menghambat pelepasan histamin dan menghambat enzim fosfolipase, contohnya deksametason, prednisolon, dan betametazon. Golongan NSAID memiliki mekanisme kerja dengan menghambat pembentukan enzim COX-2 (*Cyclooxygenase*) yang selanjutnya menghambat pembentukan prostaglandin. Obat golongan ini juga memiliki aktivitas lain yaitu sebagai antipiretik dan analgesik. Obat-obat yang termasuk dalam golongan ini adalah asam mefenamat, natrium diklofenak, dan ibuprofen.⁴ Namun obat-obat ini terkadang dapat memiliki efek samping yang tidak diinginkan seperti gangguan pada gastrointestinal dan dapat memperparah penyakit jantung.⁵ Saat ini, obat tradisional sudah mulai banyak dikembangkan diberbagai daerah di Indonesia. Indonesia merupakan daerah tropis yang kaya akan flora dan fauna yang dapat dimanfaatkan sebagai obat. Salah satu tanaman khas dari Kalimantan adalah tanaman lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*).⁶

Lintut merupakan tanaman endemik dari Kutai Barat yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sekitar. Tanaman ini biasa dikonsumsi dan dimanfaatkan masyarakat Kutai Barat sebagai obat tradisional. Lintut biasa dimanfaatkan masyarakat setempat sebagai pelega pernapasan, pengusir nyamuk, dan antibakteri. Tanaman ini memiliki berbagai kandungan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, terpenoid, dan fenol. Selain itu, lintut (*Strobilanthes kalimantanensis*) memiliki senyawa mayor seperti *estragole*, *anethole*, dan *linolool*.⁶ Senyawa-senyawa tersebut diduga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Oleh karena itu, dilakukanlah penelitian ini untuk mengetahui aktivitas dan efektivitasnya dari minyak atsiri daun lintut sebagai antiinflamasi.⁷

2. Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah set alat destilasi, timbangan analitik, corong pisah, mikropipet, propipet, pipet ukur 1 mL, stopwatch, pisau bedah, gunting bedah, pinset, dan mikroskop.

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun lintut, aquades, spidol, aseton (merck), *croton oil*, dan *neutral buffer formalin* (NBF), krim natrium diklofenak 1%. Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) dengan berat 25-40 g dengan rentang usia 2-3 bulan.

2.3. Prosedur

2.3.1. Pembuatan Minyak Atsiri Daun Lintut

Lintut diambil di Kelurahan Loa bakung, Samarinda, Indonesia. Daun lintut segar diambil kemudian disortasi dan dicuci bersih. Daun lintut yang telah disortasi di letakkan dalam set alat destilasi yang telah berisi aquades. Set alat dinyalakan dan ditunggu hingga destilat tertampung yaitu sekitar 6-8 jam. Destilat yang didapat kemudian dipisahkan dengan menggunakan corong pisah. Fase air yang berada dibagian bawah, perlahan-lahan dikeluarkan hingga tersisa fase minyak. Minyak dikumpulkan

dan diukur volumenya. Minyak kemudian ditampung dalam vial dan tutup rapat.

2.3.2. Persiapan Hewan Uji

Mencit diaklimatisasi selama 1 minggu terlebih dahulu di dalam kandang Laboratorium Farmaka Tropis Samarinda agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan. Mencit diberikan makanan dua kali sehari dan minuman ad libitum serta kandang dibersihkan secara berkala. Pengamatan fisik dan bobot mencit dilakukan untuk melihat keadaan mencit, selanjutnya mencit yang sehat digunakan untuk penelitian.

2.3.3. Uji Aktivitas Antiinflamasi Minyak Atsiri daun Lintut

Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan menggunakan induksi *Croton Oil* pada telinga mencit.^{8,9} Pengujian dengan metode induksi *Croton Oil* dilakukan dengan membagi mencit menjadi beberapa kelompok yaitu kelompok kontrol positif (Krim natrium diklofenak 1%), kelompok kontrol negatif (aseton), dan kelompok uji (minyak atsiri daun lintut pada konsentrasi 15%, 10%, dan 5%). Mencit diinduksi dengan *Croton Oil* secara topikal. Setelah 10 menit, setiap kelompok diberi perlakuan sesuai dengan kelompok yang telah ditentukan secara topikal. Setelah 4 jam, mencit dieuthanasia dan diambil bagian telinganya. Telinga ditimbang bobotnya dan dimasukkan ke dalam larutan *neutral buffer formalin* (NBF) untuk proses fiksasi. Data bobot telinga yang didapat selanjutnya dihitung persen edemanya. Persentase edema didapatkan dari hasil pengukuran telinga kanan yang diinduksi dan telinga kiri sebagai kontrol.

Hasil yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam rumus berikut:

$$\text{Persen Edema} = \frac{T_r - T_l}{T_l} \times 100\%$$

Keterangan:

T_r : Bobot pada telinga kanan

T_l : Bobot pada telinga kiri

2.3.4. Pembuatan Preparat Histologi

Telinga mencit dimasukkan dan difiksasi dalam larutan NBF. Selanjutnya dimasukkan dalam alat tissue processor automatic selama $\pm 18,5$ jam. Preparat dimasukkan dalam cetakan blok paraffin dan ditambahkan paraffin cair, kemudian ditunggu hingga mengeras. Selanjutnya dipotong dengan mikrotom, hasil potongan diambil dengan kaca objek. Kemudian dilakukan inkubasi dan perwarnaan dengan pewarna HE. Preparat yang telah jadi kemudian diamati dibawah mikroskop untuk melihat gambaran mikroskopiknya.¹⁰ Pengujian histologi dilakukan di laboratorium Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

3. Hasil

3.1. Persen Edema Telinga Hewan Coba

Adapun hasil pengujian antiinflamasi berdasarkan nilai persen edema telinga hewan coba ditunjukkan pada Tabel 1.

3.2. Gambaran Makroskopik Telinga Hewan Coba

Adapun hasil pengamatan secara makroskopis disajikan pada Gambar 1.

3.3. Gambaran Mikroskopik secara Histologi Telinga Hewan Coba

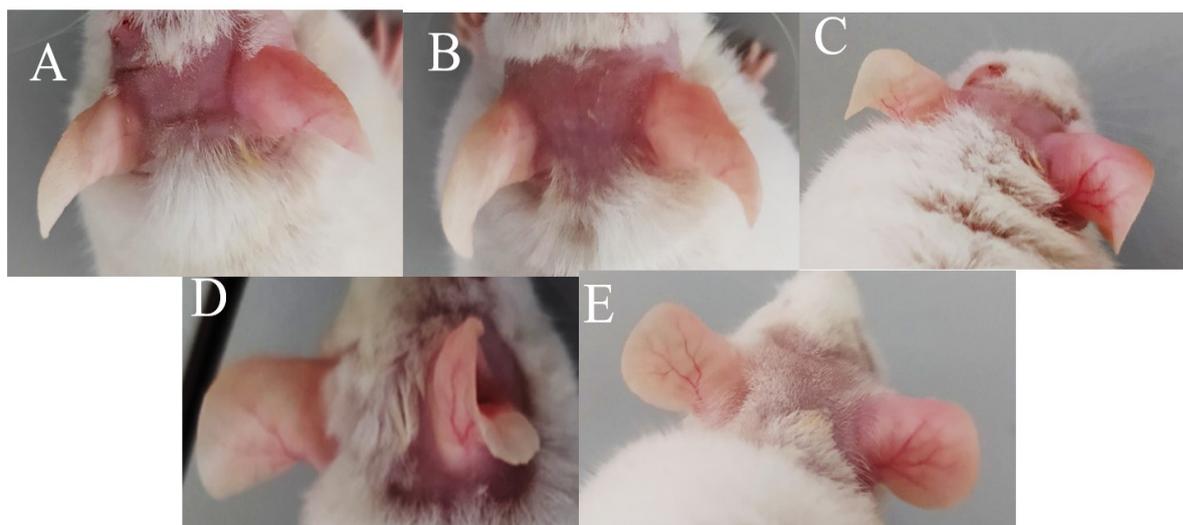
Tabel 1. Persen Edema Telinga Hewan Coba

Kelompok	Persen Edema (%)			Rata-Rata \pm SD
	R1	R2	R3	
Kontrol Negatif	76,87	85,96	91,49	84,77 \pm 6,03
Kontrol Positif	41,38	31,15	38,98	37,17 \pm 4,37
Uji 15%	112,90	117,86	121,05	117,27 \pm 3,36
Uji 10%	27,43	24,44	27,56	26,48 \pm 1,44
Uji 5%	84,59	52,96	86,57	74,37 \pm 15,87

Keterangan:

Kontrol negatif = aseton

Kontrol positif = krim natrium diklofenak 1%



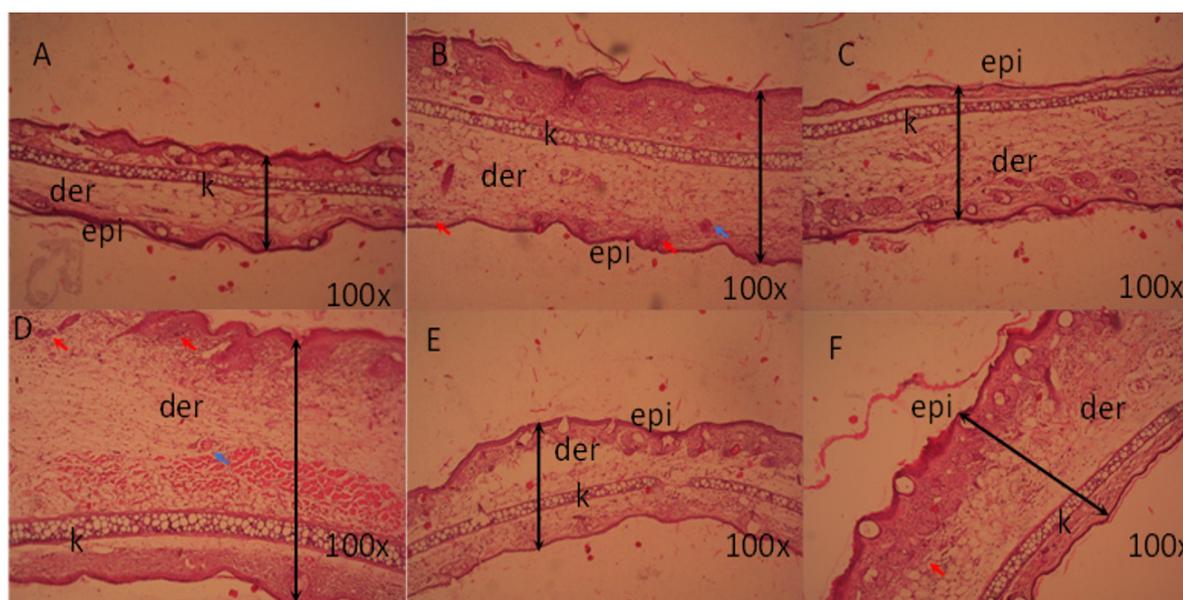
Gambar 1. Gambaran mikroskopik telinga setelah 4 jam induksi. (A) Kelompok control negatif; (B) Kelompok control positif; (C) Kelompok Uji 15%; (D) Kelompok Uji 10%; dan (E) Kelompok Uji 5%

Adapun hasil pengamatan mikroskopik disajikan pada Gambar 2.

4. Pembahasan

Salah satu parameter yang dapat diamati dari terjadinya inflamasi adalah bengkak (edema). Pada hewan uji yang diinduksi *croton oil* secara topikal, terbentuk edema pada telinga sehingga telinga terlihat membesar. *Croton oil* dapat merangsang peningkatan aktivitas fosfolipase A₂,

siklooksigenase, dan lipoksigenase yang menghasilkan pelepasan asam arakidonat, prostaglandin, dan leukotriene.¹⁰ Penelitian ini menggunakan rata-rata persen edema untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dengan dibandingkan dengan kontrol negatif (aseton). Konsentrasi yang memiliki persen edema lebih rendah dibandingkan dengan kontrol negatif (aseton) memiliki aktivitas antiinflamasi dan semakin rendah nilai persen edema yang dihasilkan maka semakin baik



Gambar 2. Gambaran mikroskopik telinga mencit yang telah diinkubasi dan pewarnaan dengan pewarnaan HE. (A)Telinga Kiri (Tanpa Perlakuan); (B) Kelompok control negatif, (C) Kelompok control positif, (D) Kelompok Uji 15%, (E) Kelompok Uji 10%, (F) Kelompok Uji 5%. (Keterangan : epi = epidermis; der = dermis; k = kartilago; panah biru = sel inflamasi; panah merah = pembuluh darah.)

efek antiinflamasi bahan uji yang digunakan.¹¹

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif, uji 5% dan 10% memiliki aktivitas antiinflamasi dimana memiliki hasil persen edema lebih kecil dibandingkan dengan kontrol negatif. Data kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan uji *one-way anova*. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Hasil uji anova yang didapatkan adalah menyatakan bahwa setiap kelompok memiliki perbedaan rata-rata yang signifikan karena memiliki nilai $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh setiap perlakuan yang diberikan terhadap hasil persen edema. Kemudian dilakukan uji lanjut untuk mengetahui perbedaan *mean* dari setiap kelompok dengan menggunakan uji *post hoc* untuk melihat perbedaan yang nyata dari setiap kelompok. Hasil dari uji ini menunjukkan bahwa antara kelompok kontrol negatif dan kelompok uji 10% memiliki nilai sig $< 0,05$, sedangkan antara kontrol negatif dan kelompok uji 5% memiliki nilai sig $> 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok uji 10% terdapat perbedaan pengaruh yang signifikan pada persen edema yang dihasilkan.^{12,13}

Gambar 1 merupakan gambaran makroskopik telinga setelah 4 jam induksi. Hasil tersebut dapat memperlihatkan gambaran inflamasi yang terjadi dan bagaimana efek pemberian larutan penginduksi dan uji pada telinga mencit. Berdasarkan data tersebut dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol negatif, konsentrasi 15%, dan konsentrasi 5% terdapat perbedaan ukuran dan warna antara telinga kanan dan kiri, dimana pada telinga kanan tampak lebih besar dan merah. Hal ini menunjukkan adanya tanda-tanda terjadinya inflamasi akibat induksi *croton oil* yang diberikan. Pada konsentrasi 10% dan kontrol positif tidak terjadi perubahan ukuran dan warna yang nyata. Hal ini menunjukkan bahwa bahan uji yang diberikan dapat menghambat efek dari inflamasi yang diinduksikan, sehingga efek inflamasi dari induksi *croton oil* yang diberikan dapat dihambat. Hal ini menunjukkan pada konsentrasi 10% dan kontrol positif memiliki aktivitas sebagai

antiinflamasi.^{3,14,15}

Berdasarkan Gambar 2, pada telinga kiri jaringan tampak normal, tidak terlihat adanya pelebaran jaringan telinga, pelebaran vaskular, dan pelepasan mediator sel inflamasi. Hal ini dikarenakan pada telinga kiri tidak diberikan induksi dan perlakuan apapun. Berbeda dengan telinga kanan pada setiap kelompok yang diberikan induksi *croton oil* untuk memicu terjadinya inflamasi. Telinga kanan yang diinduksi *croton oil* terjadi pelebaran jaringan terutama didaerah dermis akibat terbentuknya edema. Pelebaran jaringan telinga paling lebar terlihat pada kelompok konsentrasi 15%, kemudian dilanjutkan dengan kelompok negatif. Pada kelompok ini juga terlihat banyak sel-sel inflamasi yang tersebar disepanjang dermis yang ditandai dengan bintik-bintik gelap pada jaringan.¹⁵ Sedangkan pada gambar mikroskopik kelompok uji 10% dan kontrol positif tidak terjadi pelebaran yang besar dan sel-sel inflamasi yang terlihat tidak terlalu banyak tersebar. Pada gambar kelompok tersebut juga tidak ditemukan adanya pelebaran pembuluh darah. Hal ini menunjukkan bahwa pada konsentrasi 10% dan kontrol positif dapat menghambat munculnya mediator inflamasi yang dapat menimbulkan terjadinya inflamasi.^{13,16}

Berdasarkan hasil Analisa dari ketiga konsentrasi 5, 10, dan 15% menunjukkan bahwa konsentrasi dari 5% hingga 10% memberikan efek semakin meningkat konsentrasi meningkatkan efek antiinflamasinya. Hal ini dipengaruhi kemampuan penetrasi pada jumlah yang cukup untuk memberikan efek. Sementara ini, peningkatan yang lebih tinggi lagi dari konsentrasi 10% naik ke 15% justru mengalami penurunan aktivitas. Hal ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh viskositas bahan aktif, sehingga penetrasi dan pelepasan zat aktif mengalami hambatan sehingga terjadi penurunan aktivitas.¹⁷ Namun, hasil ini menjadi acuan awal untuk membuktikan lebih lanjut asumsi tersebut, untuk dapat dilakukan pengujian lanjutan.

Daun lintut merupakan tanaman khas Kutai Barat yang biasa digunakan sebagai pelega napas. Berdasarkan

penelitian sebelumnya, daun lintut diketahui mengandung senyawa mayor estragole dan anethole. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi yaitu dengan penghambatan beberapa mediator inflamasi seperti substance P, bradykinin, histamin, serotonin dan TNF-alfa.^{18,19,20} Estragole juga diketahui dapat mengurangi jumlah leukosit yang bergulir dan melekat serta menurunkan jumlah leukosit yang bermigrasi ke jaringan perivaskular, sehingga dapat mengurangi efek dari inflamasi. Senyawa mayor inilah yang diduga menghambat terjadi inflamasi pada mencit jantan yang diinduksi *croton oil*.⁷

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa minyak atsiri daun lintut memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap mencit jantan yang diinduksi *croton oil*. Konsentrasi efektif minyak atsiri daun lintut yaitu 10% dengan persen edema $26,48 \pm 1,44$ dan pada konsentrasi 10% juga berpotensi sebagai antiinflamasi dengan dibandingkan dengan krim natrium diklofenak 1%. Hasil temuan ini merupakan tahap awal dalam pengembangan sediaan farmasi berbahan aktif minyak atsiri daun lintut. Oleh karena itu, penting untuk dilakukan penelitian lanjutan terutama pengembangan sediaan farmasi terutama dalam bentuk sediaan topikal seperti krim atau salep yang selanjutnya dapat diuji secara klinis.

Referensi

- Saleh C, Sestiani M, Erwin E. Aktivitas Ekstrak Metanol Daun Alang-Alang (*Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv) sebagai Antinflamasi. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2023;5(3): 290-296. <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1649>
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Elsevier. Philadelphia: 2013.
- Ham MF, Saraswati M. Buku Ajar Patologi Dasar Robbins, edisi Indonesia ke sepuluh. Singapore : Elsevier. 2020.
- Safitri A, Roosdiana A. Biokimia Bahan Alam: Analisis dan Fungsi. Malang : Media Nusa Creative. 2020.
- Idacahyati K, Nofianti T, Aswa GA, Nurfatwa M. Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi Non Steroid dengan Usia dan Jenis Kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2020;6(2): 56–61.
- Prabowo WC, Narsa AC, Andarista D B, Kuncoro H, Kusuma SAF, Susilawati Y. GC-MS Profile And Antibacterial Activity of Essential Oil From *Strobilanthes Kalimantanensis* Leaves: A New Species From East Kalimantan, Indonesia. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2022; 14(5): 143–147. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s5.29>
- Rodrigues LB, Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins A, Cesário FRAS, Ferreira e Castro F, de Albuquerque TR, Fernandes MNM, et. al. Anti-inflammatory and antiedematogenic activity of *Ocimum basilicum* essential oil and its main compound estragole: In vivo mouse models. *Chemico-Biological Interactions*. 2016;257: 14-25. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.07.026>
- Sugihartini N, Saridewi R, Ramdhani UM, Rahmawati F, Yuliani S, Sopia V. Antiinflammatory activity of *Camelia sinensis* L extract crea combined with vitamin C as antioxidant on croton oil-induced inflammation in male mice strain BALB/C. *Traditional Medicine Journal*. 2017;22(2):73-79.
- Pegararo NS, Camponogara C, Cruz L, Oliveira. Oleic acid exhibits an expressive anti-inflammatory effect in croton oil-induced irritant contact dermatitis without the occurrence of toxicological effects in mice. 2021;267:113486.
- Bouhlali EDT, Hmidani A, Bourkhis B, Khouya T, Ramchoun M, Zegzouti YF, Alem C. Phenolic Profile and Anti-inflammatory Activity of Four Moroccan Date (*Phoenix dactylifera* L.) Seed Varieties. *Heliyon*. 2020;6: e03436. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03436>

11. Mus NM, Supriatno S, Arifuddin M, Samsul E. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Metanol Kulit Batang Sengkuang pada Tikus Wistar yang Diinduksi CFA (Complete Freund's Adjuvant). *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2023; 5(3): 268-274. <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1804>
12. Luliana S, Susanti R, Agustina E. Antiinflammatory Activity Test of Aqueous Extracts Herb of Ciplukan (*Physalis angulata* L.) in Caragenan Inducted Wistar Rat (*Rattus norvegicus* L.). *Traditional Medicine Journal*. 2017; 22(3): 199-204. <https://doi.org/10.22146/mot.31556>
13. Chuncharunee A, Khosuk P, Naovarat R, Kaliyadan F, Sreekanth GP. ASPP 092, a phenolic diarylheptanoid from *Curcuma comosa* suppresses experimentally-induced inflammatory ear edema in mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021; 28(10): 5937-5946. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.056>
14. Saputri FC, Zahara R. Uji aktivitas anti-inflamasi minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) pada tikus putih jantan yang diinduksi karagenan. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016; 3(3): 107-119.
15. Soeksmanto A, Simanjutak P, Subroto MA. Uji Toksisitas akut ekstrak air tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendens*) terhadap histologi organ hati mencit. *Jurnal Natur Indonesia*. 2010; 12(2):152-155.
16. Yazid MI, Rijai L, Ahmad I. Anti-inflammatory effect of n-hexane fraction of Kentut leaves (*Paederia scandens* L.) on Male white Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Pharmaceuticals and Natural Sciences*. 2014;1(1):1-6.
17. Nur A, Ma'ruf D, Sari IW, Djide N, Kabo P. Uji efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol 70% daun Beruwast laut (*Scaevola taccada* [Gaertn.] Roxb.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Media Farmasi*. 2018;14(1):118-123.
18. Naraya KR, Reddy MS, Chaluvadi MR, Krishna DR. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*. 2001;33(1):2-16.
19. Xu Y, Zeng J, Wang L, Xu J, Wang Y. Anti-inflammatory iridoid glycosides from *Paederia scandens* (Lour.) Merrill. *Phytochemistry*. 2023; 212: 113705.
20. Pramitaningastuti AS, Anggraeny EN. Efektivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa* L.) terhadap dema kaki tikus jantan galur wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2017;13(1): 8-13.