

AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL KULIT JERUK PAMELO (*Citrus maxima*) TERHADAP TIKUS (*Rattus novergicus*) DIINDUKSI KARAGEN LAMBDA

(Anti-Inflammatory Activity of Ethanol Extract of Pomelo (*Citrus maxima*) Peel in Lamda Carrageenan Induced Rats (*Rattus norvegicus*))

Sukmawati, Ira Asmaliani*, Astuti K, Hendra Herman

Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia
Email: ira.asmaliani@umi.ac.id

ABSTRACT

Article Info:

Received: 2025-10-31
Accepted: 2025-12-25
Available Online: 2025-12-30

Keywords:

Anti-inflammatory; Flavonoids;
Pomelo Orange Peel (*Citrus maxima*); Lambda carrageenan;
Rats.

Corresponding Author:

Ira Asmaliani
Fakultas Farmasi
Universitas Muslim Indonesia
Makassar
Sulawesi Selatan
Indonesia
email: ira.asmaliani@umi.ac.id

Inflammation is one of the body's responses due to injury caused by various infectious agents, for example microorganisms such as bacteria, viruses, fungi, parasites and foreign. Plants contain secondary metabolites that can treat inflammation. One of the compounds known to be an anti-inflammatory agent is flavonoids. Flavonoids have an anti-inflammatory mechanism of action by inhibiting the cyclooxygenase enzyme. Pomelo orange peel (*Citrus maxima*) contains alkaloids, flavonoids, lycopene, vitamin C, as well as pectin and tannin. This research aims to determine the activity and effective dose of ethanol extract of pomelo orange peel as an anti-inflammatory. This research used male rats (*Rattus novergicus*) as test animals which were divided into 5 treatment groups, namely negative control group, positive control group were given diclofenac sodium, groups III, IV and V were given a suspension of ethanol extract of pomelo orange peel with a concentration of 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB and 250 mg/kgBB. Rats were induced with 0.1 mL of lambda carrageenan intraplantarly while the drug and extract were administered orally. Measurements were taken after induction at the 30th minute, 1st hour to 6th hour. The results of the study showed that the ethanol extract of pomelo (*Citrus maxima*) orange peel dose 150 mg/kgBW has better activity in treating inflammation in rats among the other group.



Copyright © 2020 Journal As-Syifaa Farmasi by Faculty of Pharmacy, Muslim University. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

Published by:

Fakultas Farmasi
Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI) Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

jurnal.farmasi@umi.ac.id

ABSTRAK

Inflamasi merupakan salah satu respon tubuh terhadap cedera yang disebabkan oleh berbagai agen infeksi, misalnya mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, parasit, dan benda asing. Tumbuhan mengandung metabolit sekunder yang dapat mengatasi inflamasi. Salah satu senyawa yang diketahui berkhasiat antiinflamasi adalah flavonoid. Flavonoid memiliki mekanisme kerja antiinflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase. Kulit jeruk pamel (Citrus maxima) mengandung alkaloid, flavonoid, likopen, vitamin C, serta pektin dan tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas dan dosis efektif ekstrak etanol kulit jeruk pamel sebagai antiinflamasi. Penelitian ini menggunakan tikus jantan (*Rattus novergicus*) sebagai hewan uji yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif diberi natrium diklofenak, kelompok III, IV dan V diberi suspensi ekstrak etanol kulit jeruk pamel dengan konsentrasi 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB. Tikus diinduksi dengan 0,1 mL lambda carrageenan secara intraplantar sedangkan obat dan ekstrak diberikan secara oral. Pengukuran dilakukan setelah induksi pada menit ke-30, jam ke-1 sampai jam ke-6. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit jeruk pamel (*Citrus maxima*) dosis 150 mg/kgBB memiliki aktivitas yang lebih baik dalam mengobati peradangan pada tikus di antara kelompok lainnya.

Kata kunci: Kesalahan Pengobatan; Klinik; Pediatrik; Peresepan.

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon biologis protektif dari sistem imun terhadap rangsangan berbahaya seperti infeksi mikroorganisme, cedera jaringan, tekanan fisik dan kimia serta stres, yang bertujuan mempertahankan homeostasis tubuh. Inflamasi merupakan landasan perbaikan jaringan yang efektif, karena memiliki respon reparatif dengan jalur dan karakteristik yang sama. Perbaikan jaringan merupakan reaksi biologis kompleks terhadap cedera yang melibatkan interaksi antara berbagai sel imun dan sel jaringan ikat.^{1,2} Proses inflamasi melibatkan aktivasi sel imun dan pelepasan mediator proinflamasi, termasuk sitokin, prostaglandin, leukotrien, serta *nitric oxide* melalui jalur molekuler utama seperti nuclear factor- κ B (NF- κ B), mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan siklooksigenase (COX). Apabila respon ini berlangsung berlebihan atau kronis, inflamasi berkontribusi signifikan terhadap patogenesis berbagai penyakit tidak menular, termasuk osteoarthritis, rheumatoid arthritis, penyakit

kardiovaskular, diabetes melitus, dan sindrom metabolik, sehingga menimbulkan beban kesehatan global yang tinggi.³⁻⁵

Data *Global Burden of Disease* menunjukkan bahwa penyakit dengan komponen inflamasi kronis merupakan kontributor utama disabilitas dan penurunan kualitas hidup di berbagai kelompok usia.⁴ Data Riskedas menyebutkan prevalensi penyakit sendi di Indonesia sebesar 7,30 %, sedangkan di Provinsi Sulawesi Selatan sebesar 6,39%.⁶ Kondisi ini mendorong kebutuhan terapi antiinflamasi yang efektif untuk penggunaan jangka panjang. Namun, hingga saat ini pengelolaan inflamasi masih sangat bergantung pada *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) sebagai terapi lini pertama. NSAID bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan/atau COX-2 sehingga menurunkan sintesis prostaglandin sebagai mediator utama inflamasi. Meskipun efektif dalam meredakan gejala, penggunaan NSAID jangka panjang dibatasi oleh profil risiko yang signifikan, terutama gangguan gastrointestinal

(iritasi mukosa, ulkus, dan perdarahan), peningkatan risiko kardiovaskular (infark miokard dan stroke), serta gangguan fungsi ginjal akibat penurunan perfusi renal.⁷⁻¹⁰ Risiko tersebut meningkat seiring dosis, durasi penggunaan, dan pada populasi rentan seperti lansia, sehingga menegaskan kebutuhan akan agen antiinflamasi yang lebih aman.

Keterbatasan NSAID tersebut mendorong pergeseran penggunaan ke obat tradisional dan berbasis bahan alam. Di Indonesia, keadaan ini diperkuat oleh regulasi dan kebijakan nasional yang mendukung pengembangan obat tradisional terstandar dan fitofarmaka, serta meningkatnya integrasi jamu ke dalam pelayanan kesehatan formal.¹¹ Namun demikian, klaim bahwa obat tradisional “lebih efektif” atau “memiliki efek samping lebih sedikit” sering kali masih bersifat generalisasi, karena belum seluruhnya didukung oleh bukti farmakologis yang kuat, khususnya dari studi in vivo, uji toksisitas, serta standardisasi mutu dan keamanan bahan baku maupun proses ekstraksi.^{12,13} Oleh karena itu, pengembangan agen antiinflamasi berbasis bahan alam memerlukan pendekatan ilmiah yang sistematis, terukur, dan terstandar.

Salah satu sumber bahan alam yang berpotensi dikembangkan adalah kulit jeruk pamel, yang selama ini umumnya diperlakukan sebagai limbah agroindustri. Sebagian besar komponen jeruk pamel terdapat pada kulitnya, meliputi alkaloid, flavonoid, likopen, vitamin C, serta pektin dan tannin.¹⁴ Menurut literatur, senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi adalah flavonoid.¹⁵ Adapun flavonoid utama seperti naringin dan naringenin, senyawa fenolik, serta komponen antioksidan lainnya. Secara mekanistik, flavonoid tersebut dilaporkan

mampu menghambat aktivasi NF- κ B, menekan ekspresi COX-2 dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan stres oksidatif, sehingga berpotensi sebagai agen antiinflamasi alami.¹⁶⁻¹⁹

Selain aspek farmakologis, pemanfaatan kulit jeruk pamel juga sejalan dengan konsep valorisasi limbah pangan, yaitu pemanfaatan hasil samping pertanian menjadi produk bernilai tambah. Pendekatan ini telah banyak dikembangkan dalam teknologi pangan dan farmasi, khususnya dalam pemanfaatan limbah kulit buah sebagai sumber antioksidan dan senyawa bioaktif fungsional.^{20,21} Meskipun studi fitokimia dan uji in vitro menunjukkan potensi antioksidan dan antiinflamasi kulit jeruk, bukti in vivo ekstrak etanol kulit masih sangat terbatas, khususnya terkait efektivitas, hubungan dosis dan respon serta keamanan.

METODE PENELITIAN

Persetujuan Etik Penelitian

Kegiatan penelitian ini telah memperoleh sertifikat etik dari Komite Etik Penelitian (KEP) Universitas Muslim Indonesia dengan nomor 344/A.1/KEP-UMI/VII/2023

Desain Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah desain penelitian eksperimental terkontrol yaitu pengujian menggunakan hewan coba tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok, di mana 3 kelompok menerima intervensi dan 3 kelompok kontrol menerima placebo atau kontrol aktif. Pengelompokan hewan coba berdasarkan sistem *simple randomization* yaitu setiap hewan coba memiliki peluang yang sama dialokasikan ke setiap kelompok. Peneliti menerapkan *Double-Blind* dimana subjek hewan coba dan pengamat tidak mengetahui jenis obat dan dosis yang diberikan.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah plethysmometer (*Panlab*), botol minum hewan, cangkir porselen, handscoon, kandang hewan, peralatan gelas (*Pyrex*), kain kasar, penangas air (*Thermolyne*), pengaduk magnetik (*Vortex Mixer*), stopwatch, jarum suntik (*Onemed*), probe oral, spidol, neraca analitik (*Kern*), timbangan hewan, rotary vacuum evaporator (*IKA TM RV 10 V*), penangas air (*Memmert*) dan wadah maserasi. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah air suling, etanol 96%, ekstrak etanol kulit jeruk pomelo, karagenan lambda 1% , NaCMC 1%, NaCl 0,9% dan natrium diklofenak 50 mg/KgBB.

Pembuatan ekstrak etanol kulit jeruk pamel

Serbuk kulit jeruk pamel yang sudah dikeringkan dimasukkan kedalam wadah maserator, ditambahkan etanol 96% hingga semua sampel terendam. Tutup wadah dan diamkan selama 5x24 jam sesekali diaduk. Kemudian disaring dan dievaporasi dengan menggunakan *Rotary Vacuum Evaporator* hingga pekat dan dilanjutkan dengan penguapan di atas *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental. Perlakuan tersebut dilakukan sebanyak tiga kali menggunakan pelarut yang baru.²²

Pembuatan karagen 1% b/v

Pembuatan suspensi karagenan lamda 1% dibuat dengan menimbang 100 mg karagenan lalu dihomogenkan menggunakan larutan NaCl 0,9%. Kemudian masukkan kedalam labu ukur 10 mL lalu dicukupkan dengan larutan NaCl 0,9% sampai tanda batas pada labu ukur tersebut.²³

Suspensi ekstrak etanol kulit jeruk pamel

Suspensi ekstrak etanol kulit jeruk pamel dengan tiga variasi dosis yaitu 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 250 mg/kgBB kemudian ditimbang masing-masing 300 mg, 400 mg dan 500 mg, sesuai perhitungan, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur dan disuspensikan dengan Na-CMC 1% hingga volume 50 mL .

Hewan Uji dan Prosedur Perlakuan

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih berbobot 150-200 g yang dibagi menjadi 5 kelompok berdasarkan rumus Federer. Hewan diadaptasi ± 1 minggu dengan pakan dan minum ad libitum, kemudian dipuasakan ± 18 jam sebelum perlakuan (air tetap diberikan). Volume telapak kaki diukur terlebih dahulu menggunakan pletismometer sebagai volume awal (V_0). Selanjutnya, masing-masing kelompok diberi perlakuan oral berupa Na-CMC 1% (kontrol negatif), natrium diklofenak 50 mg/kgBB (kontrol positif), serta ekstrak etanol kulit jeruk pamel dosis 150, 200, dan 250 mg/kgBB. Tiga puluh menit setelah pemberian, semua tikus diinduksi karagenan lamda 1% secara intraplantar sebanyak 0,1 mL pada telapak kaki kiri. Volume edema diukur 1 jam setelah induksi dan dilanjutkan setiap 1 jam hingga 6 jam menggunakan pletismometer, kemudian seluruh hasil dicatat.^{24,25}

Analisis Data

Data kuantitatif dianalisis menggunakan nilai AUC (*Area Under the Curve*) dari kurva volume edema rata-rata terhadap waktu serta persentase daya antiinflamasi. AUC dihitung dengan metode trapezoid:

$$AUC_{t_n-t_{n-1}} = \frac{V_{t_{n-1}} + V_{t_n}}{2} (t_n - t_{n-1})$$

dengan $V_{t_{n-1}}$ dan V_{t_n} adalah volume edema rata-rata pada waktu t_{n-1} dan t_n . Persentase daya

antiinflamasi (penghambatan edema) dihitung berdasarkan perbandingan AUC kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan:

$$\frac{AUC_k + AUC_p}{AUC_k} \times 100\%$$

Keterangan: AUC_k = rata-rata kontrol negatif, AUC_p = rata-rata kelompok perlakuan. Selanjutnya, data persentase penurunan volume edema dianalisis secara statistik untuk memperoleh kesimpulan penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol kulit jeruk pomelo diujikan pada tikus jantan yang diinduksi karagen. Pengujian antiinflamasi dilakukan dengan menginduksi 1% lambda karagen secara intraplantar sebanyak 0,1 mL pada kaki tikus. Karagen dapat berperan dalam pembentukan edema pada inflamasi, dimana karagen memiliki tiga mekanisme kerja, yaitu fase pembentukan edema yang diinduksi karagen. Pada fase pertama pelepasan histamin dan serotonin

berlangsung hingga 90 menit. Fase kedua adalah pelepasan bradikinin yang terjadi 1,5 hingga 2,5 jam setelah induksi. Fase ketiga terjadi ketika prostaglandin dilepaskan 3 jam setelah induksi, setelah itu edema berkembang dengan cepat dan bertahan pada volume maksimum 6 jam setelah induksi. Penggunaan karagen sebagai pemicu inflamasi memiliki beberapa keunggulan, antara lain tidak merusak jaringan, tidak meninggalkan bekas luka, dan mampu memberikan respons yang lebih sensitif terhadap pemberian obat inflamasi dibandingkan senyawa lain.²⁶ Pengukuran volume edema dilakukan menggunakan plethysmometer dengan interval 1 jam selama 6 jam.

Berdasarkan hasil penelitian pengujian efektivitas dan dosis ekstrak etanol kulit jeruk pamel, diperoleh hasil penelitian berupa data rata-rata hasil pengukuran volume edema telapak kaki tikus sebagai berikut.

Tabel 1. Rata-rata hasil pengukuran volume edema (mL)

Kelompok	Rata-Rata Volume Udem (mL) pada jam-							
	0	0,5	1	2	3	4	5	6
Na-CMC	0,82	1,78	2,34	2,45	2,45	2,44	2,44	2,43
Natrium diklofenak	0,85	1,07	1,80	2,01	1,61	1,43	1,26	1,12
EEKJP 150 mg/kgBB	0,76	1,13	1,37	1,61	1,43	1,25	1,11	1,03
EEKJP 200 mg/kgBB	0,8	0,85	1,44	1,89	1,58	1,36	1,26	1,07
EEKJP 250 mg/kgBB	0,77	1,12	1,57	1,77	2,17	1,89	1,76	1,55

Keterangan: (EEKJP): Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Pomelo

Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan hasil rata-rata penurunan volume edema tungkai tikus. Data tersebut menunjukkan adanya penurunan volume edema pada semua perlakuan pada menit ke-30, 60, 120, 180, 240, 300 dan 360. Kelompok 1 (kontrol negatif) menunjukkan penurunan volume yang lebih kecil namun tidak kembali ke nilai normal atau ukuran awal dan menunjukkan bahwa Na-CMC tidak berpengaruh terhadap

penurunan volume edema. Hal ini dikarenakan Na-CMC sebagai pelarut tidak memberikan pengaruh terhadap perlakuan.²⁷ Pada kelompok II digunakan Natrium Diklofenak sebagai pembanding yang menunjukkan adanya penurunan volume edema pada telapak kaki. Natrium diklofenak merupakan obat NSAID turunan fenilasetat, karena natrium diklofenak dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang non-selektif dan

kuat, yang mampu menekan ketersediaan asam arakidonat dalam tubuh sehingga respons inflamasi dapat dikurangi. Selain itu, natrium diklofenak memiliki waktu penyerapan yang cepat di dalam tubuh dan 99% terikat pada protein plasma dengan puncak plasma (Cp Max) 2-3 jam.²⁸

Pada hasil penelitian untuk ketiga kelompok kontrol uji menunjukkan bahwa penurunan volume edema terbaik adalah

EEKJP 150 mg/kgBB, EEKJP 200 mg/kgBB, dan EEKJP 250 mg/kgBB. Hal ini dikarenakan EEKJP mengandung komponen flavonoid bioaktif yang mampu memberikan efek terapeutik antiinflamasi sehingga dapat menurunkan volume edema pada kaki tikus. Data rata-rata pada tabel 1 kemudian digunakan untuk menghitung nilai AUC (0,5 hingga 6 jam) setelah perlakuan, yang disajikan pada tabel di bawah ini.

Tabel 2. Nilai AUC Setelah Perlakuan

Perlakuan	V0	Nilai AUC setelah perlakuan							AUC Total
		0,5	1	2	3	4	5	6	
NaCMC	0,82±0,09	1,30±0,03	2,06±0,05	2,45±0,04	2,45±0,04	2,44±0,04	2,44±0,04	2,44±0,04	15,56
Natrium Diklofenak	0,85±0,04	0,96±0,07	1,43±0,19	1,91±0,3	1,81±0,23	1,52±0,15	1,35±0,11	1,19±0,11	10,16
EEKJP 150 mg/kgBB	0,76±0,07	0,94±0,04	1,25±0,11	1,49±0,16	1,52±0,17	1,34±0,15	1,18±0,11	1,07±0,06	8,79
EEKJP 200 mg/kgBB	0,80±0,07	0,83±0,07	1,15±0,05	1,67±0,16	1,73±0,16	1,47±0,15	1,31±0,13	1,21±0,09	9,35
EEKJP 250 mg/kgBB	0,77±0,05	0,95±0,11	1,34±0,24	1,67±0,22	1,97±0,15	2,03±0,08	1,83±0,04	1,65±0,03	11,43

Tabel 3. Persentase Efek Antiinflamasi

Kelompok	% Efek antiinflamasi
Na-CMC	0%
Natrium diklofenak	35%
EEKJP 150 mg/kgBB	44%
EEKJP 200 mg/kgBB	40%
EEKJP 250 mg/kgBB	27%

Berdasarkan di atas, terlihat bahwa semakin besar nilai AUC (*Area Under Curve*), semakin kecil aktivitas antiinflamasi dalam mengurangi volume edema. Sebaliknya, semakin kecil nilai AUC, semakin besar aktivitas antiinflamasi dalam mengurangi edema.¹⁶

Tabel 3 menunjukkan bahwa presentasi terbesar yang menunjukkan aktivitas antiinflamasi terbesar adalah kelompok 3. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol kulit jeruk pomelo memiliki efek antiinflamasi yang terlihat dari hasil volume edema yang

menurun setelah pemberian ekstrak. Hal ini karena kulit jeruk pomelo mengandung flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa yang dapat menghambat proses inflamasi.²⁹ Jenis flavonoid yang terdapat pada kulit jeruk pomelo yang memiliki aktivitas antiinflamasi adalah naringin. Naringin memiliki mekanisme kerja dengan cara mengatur ekspresi faktor inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α yang dapat menurunkan respon inflamasi. Interleukin-6 (IL-6) dan TNF- α merupakan sitokin yang dilepaskan oleh makrofag yang teraktivasi. Naringin pada kulit jeruk pomelo memodulasi aktivitas makrofag

sehingga menurunkan inflamasi.³⁰ Selain itu, flavonon naringin mampu berperan dalam proses perubahan metabolisme asam arakidonat.³¹ Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit jeruk pamelos dosis 150 mg/kgBB memiliki aktivitas yang lebih baik dalam mengobati peradangan pada tikus dibandingkan kelompok lainnya.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol kulit jeruk pamelos memiliki aktivitas dalam mencegah inflamasi pada tikus jantan. Dosis efektif ekstrak etanol kulit jeruk pamelos yang mampu mencegah inflamasi adalah 150 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wulan AAH, Widagdo DP, Aulia C. Potensi Ekstrak Etanol Daun Kelor Sebagai Antiinflamasi Dan Penetapan Kadar Flavanoid Total. *Media Farmasi Indonesia*. 2021; 16(2):1693–1697
2. Soliman AM, Barreda DR. Acute Inflammation in Tissue Healing. *Int J Mol Sci*. 2022; 24(1):641
3. Furman D et al. Chronic Inflammation in the Etiology of Disease across the Life Span. *Nat Med*. 2019; 25(12):1822–1832
4. Abbafati C et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396(10258):1204–1222
5. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. 2023; :300–314
6. Kementrian Kesehatan RI. *Hasil Utama Risesdas*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018
7. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821–847
8. Baigent C et al. Vascular and Upper Gastrointestinal Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Meta-Analyses of Individual Participant Data from Randomised Trials. *The Lancet*. 2013; 382(9894):769–779
9. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Heart Failure Exacerbation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(9):685–690
10. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Acute Kidney Injury in the Community Dwelling General Population and People with Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Nephrol*; 18(1). DOI: 10.1186/S12882-017-0673-8
11. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 9 Tahun 2020 Tentang Rencana Strategis Badan Pengawas Obat Dan Makanan Tahun 2020–2024. Jakarta. 2020
12. OMS. *WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019*, URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312342/9789241515436-eng.pdf?ua=1>. (2019, accessed 27 December 2025)
13. Mukherjee PK, Banerjee S, Das Gupta B, Kar A. Evidence-Based Validation of Herbal Medicine: Translational Approach. In: *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine*. Elsevier. 2022, pp. 1–41
14. Rafsanjani MK, Putri WDR. Karakterisasi Ekstrak Kulit Jeruk Bali Menggunakan Metode Ultrasonic Bath (Kajian Perbedaan Pelarut Dan Lama Ekstraksi). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2015; 3(4):1473–1480
15. Wenas DM, Ramadania F, Herdini H. Aktivitas Antifungi Ekstrak Daun Dan Kulit Jeruk Pamelos (*Citrus Maxima*) Terhadap *Trichophyton Mentagrophytes*. *JUSTE (Journal of Science and Technology)*. 2021; 2(1):1–9
16. Pramitaningastuti AS, Anggraeny EN. Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona Squamosa*L.)

- Terhadap Udema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2017; 13(1):8–13
17. Addi M et al. An Overview of Bioactive Flavonoids from Citrus Fruits. *Applied Sciences*.; 12(1). DOI: 10.3390/APP12010029
 18. Bi C et al. Naringin Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Damage in Human Umbilical Vein Endothelial Cells via Attenuation of Inflammation, Apoptosis and MAPK Pathways. *Cytotechnology*. 2016; 68(4):1473–1487
 19. Ysrafil Y et al. Anti-Inflammatory Activities of Flavonoid Derivates. *ADMET DMPK*. 2023; 11(3):331–359
 20. Tropea A. Food Waste Valorization. *Fermentation*.; 8(4). DOI: 10.3390/FERMENTATION8040168
 21. Olabinjo OO. Citrus Peels an Effective Sources of Bioactive Compounds. *Waste Management for a Sustainable Future - Technologies, Strategies and Global Perspectives*. DOI: 10.5772/INTECHOPEN.1004330
 22. Putri BM, Wasita B, Febrinasari RP. The Effect of Combined Extracts of Sappan Wood (*Caesalpinia Sappan* L.) and Gotu Kola (*Centella Asiatica* L.) in Improving Diabetic Condition in Rats. *Jurnal Gizi dan Pangan*. 2022; 17(1):37–46
 23. Maulana I, Roddu AK, Suriani S. Uji Efektifitas Ekstrak Kulit Petai (*Parkia Speciosa* Hassk) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Sebagai Anti Inflamasi. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2020; 1(2):80–84
 24. Rinayanti A, Dewanti E, Adelina H M. Uji Efek Antiinflamasi Fraksi Air Daun Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Shecfr.) Boerl.) Terhadap Tikus Putih. *Jurnal Prospek Farmasi Indonesia (JPFI)*. 2014; 1(1):10–13
 25. Emelda A, Sukmawati, Dongke AL, Marzuki I. Anti-Inflammatory Activity of Water Extract of *Talinum Paniculatum* (Jact). Gaertn Leaves on Wistar Rat. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2022; 1041(1):012073
 26. T D, Kamal A, Tibe F, Anggi V. Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Ceremai (*Phyllanthus Acidus* L. Skell) Terhadap Edema Kaki Tikus. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*. 2018; 15(1):1–8
 27. Ismail R, Supriati HS, Raun NH. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (*Anacardium Occidentale* L.) Sebagai Analgetik Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2020; 4(2):37–46
 28. Junaidi I. *Menengah Dan Mengatasi Berbagai Penyakit Sendi-Asam Urat, Rematik, Dan Penyakit Sendi Lainnya*. Yogyakarta: Rapha Publishing. 2020
 29. Audina M, Yuliet, Khaerati K. Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sumambu (*Hyptis Capitata* Jacq .) Pada Tikus Jantan (*Rattus Norvegicus* L .). *Biocelbes*. 2018; 12(2):17–23
 30. Wang Y et al. Therapeutic Potential of Naringin in Improving the Survival Rate of Skin Flap: A Review. *Front Pharmacol*. 2023; 14:1128147
 31. Stabrauskiene J, Kopustinskiene DM, Lazauskas R, Bernatoniene J. Naringin and Naringenin: Their Mechanisms of Action and the Potential Anticancer Activities. *Biomedicines*. 2022; 10(7):1686