

AKTIVITAS ANTIINFLAMASII EKSTRAK ETANOL BATANG WOLE WOE PADA TIKUS DENGAN METODE RAT HIND PAW EDEMA

(Anti-Inflammatory Activity of Ethanol Extracts of Wole woe Stem on Rats with Rat Hind Paw Edema Method)

Safriani Rahman¹, Sitti Amirah^{1*}, Fitriana², Bayu Putra¹

¹Laboratorium Biofarmasi dan Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar

²Laboratorium Mikrobiologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar

Email: sitti.amirah@umi.ac.id

ABSTRACT

Article Info:

Received: 2023-04-05

Review: 2023-04-19

Accepted: 2023-05-16

Available Online: 2023-07-01

Keywords:

Anti-inflammatory; Carrageenan; Ethanol Extracts of Wole woe Stem; Rat Hind Paw Edema.

Corresponding Author:

Sitti Amirah

Laboratorium Biofarmasi dan Farmakologi

Fakultas Farmasi

Universitas Muslim Indonesia

Makassar

Indonesia

email:

sitti.amirah@umi.ac.id

Inflammation is the natural protective response of the body to tissue damage brought on by toxic chemicals, microbiological organisms, or physical trauma. The purpose of this investigation is to find out how active the ethanol extract of Wole woe stem is and how much of it is needed to get results. This anti-inflammatory study was conducted on 15 rats using the rat hind paw edema method. The rats were divided into 5 groups: group I served as a negative control (Na.CMC), group II served as a positive control (diclofenac sodium 0.9 mg/kgBW), groups III, IV, V received doses of Wole woe stem ethanol extract ranging from 100 mg/kgBW to 400 mg/kgBW, respectively. Oral administration was used for all the test materials, and after an hour, each test animal received a subplantar injection of 0.1 milliliters of 1% carrageenan solution. A plethysmometer was used to take readings every hour for a period of eight hours to get an accurate reading of the volume of the rat's foot. The collected test results were subjected to statistical analysis, in which a one-way ANOVA and a post hoc LSD test were used. According to the findings of the research that was carried out, it was discovered that an ethanol extract of Wole woe stems possessed anti-inflammatory action, and the most effective dose was found to be 400 milligrams per kilogram of body weight (mg/kgBW).



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 adalah respon perlindungan normal tubuh terhadap cedera jaringan yang terjadi akibat trauma fisik, bahan kimia berbahaya atau agen mikrobiologi. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan aktivitas dan dosis efektif ekstrak etanol batang wole woe. Penelitian antiinflamasi ini menggunakan metode *Rat Hind Paw Edema*, dilakukan pada 15 ekor tikus yang dibagi ke dalam 5 kelompok yaitu, kelompok I kontrol negatif (Na.CMC), kelompok II kontrol positif (natrium diklofenak 0.9 mg/kgBB), kelompok III, IV, V kelompok ekstrak etanol batang wole woe dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB. Semua bahan uji diberikan secara oral, setelah 1 jam masing-masing hewan uji diinjeksikan dengan karagenan 1% sebanyak 0.1 mL secara subplantar. Pengukuran volume kaki tikus dilakukan setiap 1 jam selama 8 jam menggunakan alat pletismometer. Hasil pengujian yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan one way Anova dan uji *Post Hoc* LSD. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol batang wole woe memiliki aktivitas antiinflamasi dan dosis yang paling efektif adalah dosis 400 mg/kgBB.

Kata kunci: Antiinflamasi; Ekstrak Etanol Batang Wole woe; Karagenan; *Rat Hind Paw Edema*.

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respon perlindungan normal terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia berbahaya atau agen mikrobiologi. Agen infeksi/mikrobiologi (bakteri, virus, jamur, parasit), nekrosis jaringan, benda asing (serpihan, kotoran, jahitan) dan reaksi kekebalan (disebut juga hipersensitivitas).¹ Inflamasi merupakan usaha tubuh untuk menginaktifkan atau menghancurkan organisme penginfeksi, menghilangkan iritan, dan persiapan tahapan untuk perbaikan jaringan.²

Rasa sakit atau nyeri merupakan pertanda ada bagian tubuh yang bermasalah, yang merupakan suatu gejala, yang fungsinya adalah melindungi serta memberikan tanda bahaya tentang adanya gangguan-gangguan di dalam tubuh seperti peradangan, infeksi kuman atau kejang otot. Rasa nyeri timbul karena adanya rangsangan mekanis ataupun kimiawi, yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut mediator (perantara) nyeri seperti bradikinin, histamine, serotonin, dan prostaglandin.³

Pengobatan yang dilakukan hingga saat untuk meredakan nyeri dan menekan inflamasi masih menggunakan obat-obat sintesis. Salah satu golongan obat yang banyak digunakan adalah obat analgetik antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dimana obat-obat golongan ini memiliki efek samping berupa gangguan gastrointestinal, kardiovaskuler dan ginjal. Efek samping ini dikaitkan dengan mekanisme kerja dari OAINS dalam menghambat enzim siklooksigenase. Pada gastrointestinal OAINS bisa menyebabkan terjadinya pendarahan di lambung, ulkus duodenum dan peptikum. Pada kardiovaskular, OAINS selektif maupun non-selektif sering dikaitkan dengan peningkatan resiko hipertensi, stroke, dan infark miokard. Pada ginjal, OAINS dapat menginduksi terjadinya toksisitas ginjal dan retensi cairan.⁴ Kejadian efek samping pada penggunaan OAINS cukup besar, sehingga mendorong masyarakat untuk mencari alternatif pengobatan dengan memanfaatkan bahan alam yang ada di lingkungan sekitar.

Salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan oleh masyarakat kecamatan Weda Halmahera Tengah adalah kayu wole woe. Tumbuhan ini berasal dari hutan dan tumbuh secara liar. Tumbuhan ini secara empiris digunakan oleh

masyarakat sebagai antikanker payudara, kista, keputihan, diabetes mellitus, luka, kolesterol, dan asam urat. Selain itu juga digunakan untuk pemeliharaan kesehatan. Bagian tanaman yang sering digunakan adalah batang. Cara pengolahannya yaitu dengan cara merebus batang yang sudah dirajang kemudian diminum.

METODE PENELITIAN

Pengambilan dan Pengolahan Sampel.

Sampel batang wole woe yang diperoleh dari Kabupaten Halmahera, Provinsi Maluku Utara. Sampel batang setelah dibersihkan dilakukan sortasi kering, lalu dirajang atau dipotong kecil-kecil. Kemudian, simplisia ditimbang sebanyak 200 gram dan dilanjutkan dengan ekstraksi.^{5,6}

Penyiapan Bahan Penelitian

Pembuatan ekstrak etanol batang wole woe

Simplisia wole woe yang telah disiapkan sebanyak 200 gram diekstraksi dengan metode refluks. Sampel dimasukkan ke dalam labu alas bulat, kemudian ditambahkan etanol 70% sebanyak 700 mL. Selanjutnya labu alas bulat yang berisi sampel dan pelarut etanol 70% diekstraksi selama enam jam. Ekstrak yang diperoleh disaring dan filtrat disimpan dalam toples. Sedangkan residunya diekstraksi kembali hingga tiga kali ekstraksi. Kemudian filtrat yang diperoleh diuapkan menggunakan rotavapor pada suhu 60°C sehingga dihasilkan ekstrak kental.^{7,8}

Pembuatan Na.CMC 1% b/v

Sebanyak 1 g Na.CMC dimasukkan ke dalam lumpang berisi air panas sebanyak 20 mL, ditutup dan dibiarkan selama 30 menit hingga diperoleh massa yang transparan, digerus hingga terbentuk gel dan diencerkan dengan sedikit aquades, kemudian dituang ke dalam labu takar 100 mL, ditambahkan aquadest sampai batas tanda.⁹

Pembuatan suspensi karagenan 1% b/v

Karagenan ditimbang sebanyak 0,1 gram dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, lalu ditambahkan dengan 10 mL NaCl 0,9%, dihomogenkan dan diberi etiket.¹⁰

Suspensi ekstrak etanol batang wole woe

Ekstrak etanol batang wole woe yang dibuat dalam tiga variasi dosis yaitu, 100 mg/kgBB; 200 mg/kgBB; dan 400 mg/kgBB. Ditimbang masing-masing sebanyak 100 mg (dosis 100 mg/kgBB), 200 mg (dosis 200 mg/kgBB), 400 mg (400 mg/kgBB), kemudian disuspensikan dengan Na.CMC 1% b/v masing-masing 25 mL, dihomogenkan dan diberi etiket.

Suspensi Natrium Diklofenak 0,9 mg/200 gBB

Ditimbang tablet natrium diklofenak dosis 50 mg sebanyak 10 tablet. Kemudian tablet natrium diklofenak digerus hingga halus, tablet yang telah digerus, ditimbang sebanyak 15,783 mg. Setelah itu dimasukkan ke dalam labu takar dan disuspensikan dengan Na.CMC 1% b/v sebanyak 25 mL, dihomogenkan dan diberi etiket.

Penyiapan Hewan Uji dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar sebanyak 15 ekor yang dibagi ke dalam 5 kelompok. Sebelum diujikan hewan uji diadaptasikan ± 7 hari di Laboratorium Pengujian Pra Klinik Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia serta diberi makan pakan standar dan minum secukupnya. Hewan uji yang telah diadaptasikan kemudian dipuasakan ± 18 jam terlebih dahulu sebelum diberi perlakuan, namun tetap diberikan air minum secukupnya. Kemudian, masing-masing hewan uji ditimbang dan diberi tanda. Selanjutnya, diukur volume

kaki masing-masing hewan uji sebelum perlakuan pada pletismometer (V_0). Setelah itu, hewan uji dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, kelompok I sebagai kontrol negatif diberi Na.CMC 1%, kelompok II sebagai kontrol positif diberi natrium diklofenak 0,9 mg/200 gBB, kelompok III, IV dan V sebagai kelompok eksperimental yang diberi dosis ekstrak etanol batang wole woe 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, semua perlakuan diberikan secara oral. Setelah 1 jam, semua hewan uji diinjeksikan karagenan 1% secara subplantar sebanyak 0,1 ml pada telapak kaki kiri belakang. Selanjutnya, masing-masing tikus diukur volume kakinya tiap 1 jam hingga 8 jam (V_t).^{11,12}

HASIL DAN PEMBAHASAN

Inflamasi adalah respon perlindungan normal terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia berbahaya atau agen mikrobiologi. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktifkan atau menghancurkan organisme penginvasi, menghilangkan iritan, dan persiapan tahapan untuk perbaikan jaringan.²

Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk menentukan aktivitas dan dosis efektif ekstrak etanol batang wole woe sebagai antiinflamasi pada tikus. Penelitian ini menggunakan metode *Rat Hind Paw Edema* yang didasarkan pada

kemampuan suatu agen untuk menghambat inflamasi pada telapak kaki belakang tikus yang telah diinjeksikan agen penginduksi inflamasi. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus dibagi ke dalam 5 kelompok uji yang diberikan ekstrak, 1 jam setelah pemberian ekstrak selanjutnya diberikan karagenan secara subplantar sebagai penginduksi inflamasi. Pengukuran volume kaki tikus dilakukan setiap 1 jam selama 8 jam.

Karagenan dapat menginduksi inflamasi yang bersifat akut, reproduibel, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan luka serta menghasilkan respon yang sensitif terhadap obat antiinflamasi.^{11,13} Kandungan sulfat yang ada pada karagenan dapat mengaktifkan sistem komplemen dan mediator inflamasi.¹³ Karagenan dapat menginduksi inflamasi melalui dua fase yang berbeda, fase awal (0-1 jam) meliputi pelepasan histamin, serotonin, dan bradikinin yang mempengaruhi permeabilitas vaskular dan pada fase akhir (1-5 jam) produksi prostaglandin yang berlebihan pada jaringan.¹⁴ Selain itu, karagenan juga menginduksi pelepasan dan pembentukan nitrit oksida pada daerah yang mengalami inflamasi.¹⁵ Hasil pengujian antiinflamasi ekstrak etanol batang wole woe pada tikus dengan metode rat hind paw edema didapatkan sebagai berikut:

Tabel 1. Rata-rata volume kaki tikus (mL) sebelum dan setelah diinduksi karagenan 1%

Kelompok Uji	Rata-Rata Volume Kaki \pm SD (mL)								
	V_0	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6	V_7	V_8
Na.CMC	0,41 \pm 0,07	0,65 \pm 0,16	0,72 \pm 0,16	0,81 \pm 0,16	0,94 \pm 0,16	1,08 \pm 0,2	1,13 \pm 0,23	1,19 \pm 0,24	1,26 \pm 0,2
Na Diklofenak	0,35 \pm 0,04	0,48 \pm 0,11	0,52 \pm 0,11	0,57 \pm 0,11	0,62 \pm 0,1	0,7 \pm 0,11	0,74 \pm 0,11	0,76 \pm 0,1	0,8 \pm 0,11
EEBWW 100 mg/kgBB	0,36 \pm 0,01	0,58 \pm 0,01	0,64 \pm 0,04	0,72 \pm 0,06	0,84 \pm 0,07	0,93 \pm 0,08	0,98 \pm 0,1	1,04 \pm 0,18	1,06 \pm 0,13
EEBWW 200 mg/kgBB	0,31 \pm 0,05	0,49 \pm 0,06	0,54 \pm 0,1	0,65 \pm 0,18	0,71 \pm 0,21	0,76 \pm 0,25	0,84 \pm 0,15	0,86 \pm 0,16	0,88 \pm 0,14
EEBWW 400 mg/kgBB	0,36 \pm 0,07	0,56 \pm 0,04	0,63 \pm 0,07	0,68 \pm 0,11	0,76 \pm 0,12	0,84 \pm 0,1	0,92 \pm 0,01	0,95 \pm 0,05	0,97 \pm 0,07
EEBWW 400 mg/kgBB	0,36 \pm 0,07	0,56 \pm 0,04	0,63 \pm 0,07	0,68 \pm 0,11	0,76 \pm 0,12	0,84 \pm 0,1	0,92 \pm 0,01	0,95 \pm 0,05	0,97 \pm 0,07

Keterangan: EEBWW : Ekstrak Etanol Batang Wole Woe; V_0 : Volume kaki sebelum induksi.

Berdasarkan data rata-rata volume kaki tikus pada tabel 1, hasil pengujian selama 8 jam menunjukkan semua kelompok mengalami kenaikan volume kaki dari V0 (volume kaki sebelum induksi). Kenaikan ini disebabkan oleh karagenan yang menginduksi pembengkakan akut pada kaki tikus dan akan mereda dalam 24 jam.¹⁶ Kelompok Na.CMC memperlihatkan peningkatan yang paling besar, dibandingkan dengan kelompok Na.CMC peningkatan volume kaki tikus oleh kelompok natrium diklofenak, kelompok EEBWW dosis 100 mg/kgBB, kelompok EEBWW dosis 200

mg/kgBB dan kelompok EEBWW dosis 400 mg/kgBB memperlihatkan peningkatan yang lebih kecil. Hal ini berarti kelompok natrium diklofenak dan kelompok ekstrak memiliki kemampuan untuk menghambat inflamasi sementara kelompok Na.CMC yang merupakan kontrol negatif tidak memperlihatkan adanya kemampuan penghambatan.

Data volume kaki tikus pada jam ke-8 selanjutnya dihitung persen radangnya yang hasilnya dapat dilihat pada tabel 4 sebagai berikut:

Tabel 2. Data persen radang volume kaki tikus pada jam ke-8

Kelompok Uji	% Radang
Na.CMC	206,54
EEBWW 100 mg/kg BB	198,10
EEBWW 200 mg/kg BB	192,81
EEBWW 400 mg/kgBB	177,15
Na Diklofenak	127,11

Tabel 2 menunjukkan %radang terkecil oleh natrium diklofenak dengan %radang sebesar 127,11% dan untuk kelompok ekstrak %radang terkecil diperlihatkan oleh kelompok dosis 400 mg/kgBB dengan 177,15%. Semua kelompok EEBWW memiliki kemampuan dalam menghambat inflamasi dengan

memperlihatkan %radang yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok Na.CMC (kontrol negatif).

Data dari tabel 2 kemudian dihitung persen inhibisi radangnya yang hasilnya dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini:

Tabel 3. Data persen inhibisi radang volume kaki tikus pada jam ke-8

Kelompok Uji	% Inhibisi Radang
Na Diklofenak	38,46
EEBWW 100 mg/kg BB	4,09
EEBWW 200 mg/kg BB	6,65
EEBWW 400 mg/kg BB	14,23

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa semua kelompok EEBWW mampu menghambat inflamasi tetapi lebih kecil dibandingkan dengan natrium diklofenak yang merupakan kontrol positif. EEBWW dosis 400 mg/kgBB memiliki kemampuan yang paling

baik sebagai antiinflamasi dengan persen hambatan sebesar 14,23%.

Data pengukuran volume kaki tikus pada jam ke-8 dianalisis secara statistik menggunakan metode *one way ANOVA*. Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok uji ($p < 0,05$). Untuk

mengetahui perbedaan antara kelompok uji maka dilakukan *uji post hoc LSD*.

Hasil uji menunjukkan bahwa kelompok Na.CMC (kontrol negatif) dan kelompok EEBWW dosis 100 mg/kgBB berbeda dengan kelompok natrium diklofenak (kontrol positif) yang artinya kelompok Na.CMC dan kelompok EEBWW dosis 100 mg/kgBB tidak memberikan efek menghambat inflamasi. Kelompok natrium diklofenak (kontrol positif) dengan kelompok EEBWW dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB tidak berbeda. Hal ini berarti kelompok EEBWW dosis 200 dan 400 mg/kgBB mampu menghambat inflamasi. Selain itu, kelompok EEBWW dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan sehingga dapat dikatakan kemampuannya dalam menghambat inflamasi sama. Berdasarkan hasil pengujian antiinflamasi dengan metode rat hind paw edema menunjukkan ekstrak etanol batang wole woe memiliki aktivitas antiinflamasi dan dosis yang paling efektif adalah 400 mg/kgBB.

Aktivitas ekstrak etanol batang wole woe sebagai antiinflamasi ini dikaitkan dengan adanya kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak. Berdasarkan hasil pengujian skrining fitokimia yang telah dilakukan menyebutkan bahwa ekstrak etanol batang wole woe positif mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid, dan tanin.¹⁷ Mekanisme flavonoid dalam menghambat inflamasi dapat melalui beberapa jalur, yaitu dengan menghambat aktivitas siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase yang secara langsung menghambat biosintesis prostaglandin dan leukotrien.¹⁸ Flavonoid juga mengurangi adhesi leukosit pada endotel dengan menurunkan kadar mRNA yang diinduksi oleh TNF- α sehingga mengurangi ekspresi ICAM-1, E-selectin, dan VCAM-1

pada sel endotel.^{19,20} Selain itu, flavonoid juga dapat menghambat pelepasan histamin oleh sel mast dengan menghambat enzim c-AMP fosfodiesterase sehingga kadar c-AMP dalam sel meningkat, hal ini menyebabkan kalsium tidak dapat masuk dan mengakibatkan pelepasan histamin menjadi terhambat.^{18,21}

KESIMPULAN

Ekstrak etanol batang wole woe memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi pada tikus yang diinduksi dengan karagenan dengan dosis yang paling efektif adalah 400 mg/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Buku Ajar Patologi Dasar Robbins Edk 10. Fransisca M. & Meilania S. (Ed).* . Singapore: Elsevier. 2020
2. Whalen K. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology 7 Th Edn.* . Philadelphia: Wolters Kluwer. 2019
3. DiPiro JT et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Tenth Edition.* New York: McGraw-Hill Education. 2017
4. Meara AS, Simon LS. Advice from Professional Societies: Appropriate Use of NSAIDs. *Pain Med.*; 14 Suppl 1(SUPPL1). DOI: 10.1111/PME.12282
5. Rahman S, Kosman R, Amirah S. Uji Efek Epitelisasi Ekstrak Batang Wole Woe Asal Kabupaten Halmahera Tengah Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Tikus. *As-Syifaa Jurnal Farmasi.* 2022; 14(1):48–56
6. Kemenkes RI. *Suplemen I Farmakope Herbal Indonesia.* Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2010
7. Fitriana F, Amirah S, Rahman S, Putra B. Potensi Antibakteri Ekstrak Etanol Batang Wole Woe Asal Halmahera Tengah Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis* Menggunakan Metode Difusi Agar. *As-Syifaa Jurnal Farmasi.* 2022; 14(2):155–161

8. Menon S, Satria A. Mengkaji Aktivitas Antibakteri *Nasturtium officinale* dan Ekstrak Etanol *Pilea melastomoides* Terhadap *Escherichia coli*. *Farmaka*. 2017; 15(1):63–69
9. Parrott E. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics 3rd*. Mineapolis: Ed. Burgess Publishing Company, 1971
10. Putra B, Rahman S. Pengaruh Dosis Ekstrak Etanol Daun Kayu Jawa (*Lannea coromandelic* (Houtt.) Merr.) Terhadap Aktivitas Antiinflamasi Pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. 2019; 11(2):131–136
11. Hasibuan AS. Anti-Inflammatory Activity Test of Ethanol Extract of Ambarella Fruit Leaves (*Spondias dulcis* Frost) Against Male Rats Induced Carrageenan. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Research*. 2021; 1(2):38–43
12. Sukmawati S, Yuliet Y, Hardani R. 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)*. 2015; 1(2):126–132
13. Patil KR et al. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-Inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18):4367
14. Safitri A, Roosdiana A. *Biokimia Bahan Alam: Analisis Dan Fungsi*. Malang: Media Nusa Creative. 2021
15. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: A Review. *Vet Med (Praha)*. 2013; 58(4):187–205
16. Fehrenbacher JC, Vasko MR, Duarte DB. Models of Inflammation: Carrageenan- or Complete Freund's Adjuvant (CFA)-Induced Edema and Hypersensitivity in the Rat. *Curr Protoc Pharmacol.*; Chapter 5(SUPPL.56). DOI: 10.1002/0471141755.PH0504S56
17. Handayani V, Rahman S, Amaliah ANA. Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Kayu Wole Woe Terhadap Larva *Artemia salina* Leach Menggunakan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. 2022; 14(2):131–138
18. Audina M, Yuliet Y, Khaerati K. Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sumambu (*Hyptis capitata* Jacq.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Dengan Karagenan. *Biocelebes*. 2018; 12(2):17–23
19. Al-Khayri JM et al. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022; 27(9):2901
20. Pramitaningastuti AS, Anggraeny N. Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa*. L) Terhadap Udem Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2017; 13(1):8–13
21. Khotimah SN, Muhtadi A. Beberapa Tumbuhan Yang Mengandung Senyawa Aktif Antiinflamasi. *Farmaka*. 2016; 14(2):28–40