

**REVIEW ARTIKEL: SENYAWA AKTIF ANTIINFLAMASI DAUN JAWER KOTOK
(*PLECTRANTHUS SCUTELLARIOIDES* (L.) R.BR)**

Mida Hamidah, Moelyono Moektiwardoyo, Marline Abdassah

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

midazone@gmail.com

Diserahkan 24/01/2019, diterima 25/02/2019

ABSTRAK

Jawer kotok (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br) adalah salah satu spesies tumbuhan berbunga dari keluarga *Lamiaceae*, yang berasal dari benua Asia. Berdasarkan berbagai penelitian meliputi penelitian secara etnofarmakognosi, *in vitro* dan *in vivo* daun jawer kotok telah terbukti berkhasiat sebagai antiinflamasi. Kandungan kimia metabolit sekunder dan mekanisme kerja yang berhubungan dengan antiinflamasi pada daun jawer kotok juga telah diidentifikasi meliputi antosianin, asam rosmarinat, fitol dan kuersetin.

Kata kunci : *Plectranthus scutellarioides*, jawer kotok, antiinflamasi, antosianin, asam rosmarinat, fitol, kuersetin

ABSTRACT

Jawer kotok (Plectranthus scutellarioides (L.) R.Br) is one of the flowering plant species of the Lamiaceae family, originating from the Asian continent. Based on various studies including ethnopharmacognoc, in vitro and in vivo studies, jawer kotok leaves have been shown to be efficacious as anti-inflammatory. The chemical constituents of secondary metabolites and the mechanism for anti-inflammatory activity of jawer kotok leaves have also been identified including anthocyanin, rosmarinic acid, phytol and quercetin.

Keywords: *Plectranthus scutellarioides*, jawer kotok, antiinflammatory, anthocyanin, rosmarinic acid, phytol, quercetin

PENDAHULUAN

Jawer kotok (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br. atau *Coleus atropurpureus* (Benth.) atau *Solenostemon scutellarioides* atau *Coleus scutellarioides* (L.) Benth (Backer et al., 1965; Cronquist, 1981) adalah salah satu spesies tumbuhan berbunga dari keluarga *Lamiaceae*, yang berasal dari benua Asia. Nama daerah lain dari Jawer

Kotok adalah Iler atau Miana. Tumbuhan ini tumbuh pada tanah yang kering atau lembab setinggi 0,5-1 meter, beberapa tumbuh hingga setinggi 2 meter. Jawer kotok sering digunakan sebagai tanaman hias maupun digunakan dalam pengobatan tradisional (Suva et al., 2016).

Di Asia, jawer kotok digunakan untuk mengobati angina, asma, bronkhitis, masalah

pencernaan, epilepsi, kaki gajah, insomnia, ruam kulit dan gigitan kalajengking. Di Asia Tenggara, tumbuhan ini digunakan untuk mengobati disentri dan berbagai masalah pencernaan. Di Filipina, jawer kotok umumnya digunakan sebagai karminatif, obat sakit kepala, memar, luka pendarahan, dispepsia, sinusitis dan tetes mata untuk oftalmia dan konjungtivitis (Suva et al., 2016).

Hasil survey etnofarmakognosi daun jawer kotok pada komunitas tatar Sunda di Indonesia menggunakan teknik wawancara participatory rural appraisal menunjukkan bahwa tumbuhan ini sering digunakan sebagai antiinflamasi (Moektiwardoyo 2010). Selain itu telah dibuktikan aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun jawer kotok terhadap tikus putih jantan (*Ratus norwegicus*) galur Wistar yang diinduksi oleh karagenan (Moektiwardoyo 2010).

Mekanisme antiinflamasi daun jawer kotok juga telah dibuktikan melalui penghambatan mediator nyeri enzim siklooksigenase (COX) dan xantin oksidase (XO). Hasil penelitian membuktikan bahwa ekstrak etanol, fraksi etil asetat dan fraksi air daun jawer kotok dapat menghambat enzim COX-1 (40,43%) dan enzim COX-2 (97,04%). Fraksi air daun jawer kotok menghasilkan penghambatan tertinggi terhadap XO, dengan $IC_{50} = 6 \mu\text{g}/\text{m}$ sedangkan IC_{50} alopurinol = $0,15 \mu\text{g} / \text{mL}$) (Levita et al. 2016).

Pembuktian khasiat ekstrak daun jawer kotok juga telah dibuktikan pada penelitian dengan khasiat lain secara ilmiah yaitu sebagai anti hiperkolesterolemia (Iskandar et al. 2018), antimalaria (Lisdawati et al. 2008), antidiabetes (Susilawati et al. 2016), antibakteri *Staphylococcus aureus* yang

resisten terhadap metisilin (Moektiwardoyo et al. 2017), antioksidan (Moektiwardoyo et al., 2016) dan inhibisi produksi Nitric Oxide yang diinduksi Lipopolysaccharide Macrophages Cell (Syifa et al. 2018).

Dosis antiinflamasi ekstrak etanol daun jawer kotok pada tikus adalah 300 mg/kg BB/hari (Moektiwardoyo, 2010). Hasil uji toksisitas akut menunjukkan bahwa daun jawer kotok termasuk dalam kategori praktis tidak toksik, dengan nilai $LD_{50} > 15 \text{ g}/\text{kg}$ BB (Moektiwardoyo, 2010).

METODE

Review ini membahas beberapa artikel mengenai kandungan kimia daun jawer kotok yang berhubungan dengan aktivitas antiinflamasi dan mekanisme kerjanya.

Kriteria inklusi pada penyusunan review jurnal ini yaitu data diambil dari jurnal, disertasi, prosiding, buku atau artikel ilmiah baik dari jurnal nasional maupun internasional mengenai senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun jawer kotok dan hubungan mekanisme kerja senyawa-senyawa tersebut terhadap antiinflamasi. Sedangkan kriteria eksklusinya yaitu diambil dari jurnal, disertasi, prosiding, buku atau artikel ilmiah yang menjadi pendukung data-data pembuktian adanya senyawa-senyawa yang mempunyai mekanisme kerja antiinflamasi pada jawer kotok seperti pembuktian kualitatif maupun kuantitatif dari senyawa dalam daun jawer kotok dan mekanisme kerja antiinflamasi dari senyawa yang terkandung dalam tumbuhan lain. Metode yang digunakan untuk mencari sumber jurnal penelitian dan artikel yaitu dibatasi hanya artikel yang terbit pada 10 tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Daun jawer kotok mengandung berbagai senyawa antara lain asam rosmarinat (Bauer *et al.* 2015), antosianin, antosianidin (Akmarina *et al.* 2018), sterol dan triterpen, kampesterol, α -amyrin dan β -amyrin, minyak atsiri dan salvinorin (Suva *et al.*, 2016), serta senyawa fenolik (Osman 2013). Senyawa kimia golongan flavonoid teridentifikasi sebagai kuersetin, minyak atsiri teridentifikasi sebanyak 49 komponen, dengan kandungan terbesar berupa fitol dan germakren (Moektiwardoyo 2010).

Antosianin

Antosianin merupakan derivat metabolit sekunder dari flavonoid yang mengandung pigmen warna tumbuhan merah, ungu dan biru. (Akmarina *et al.* 2018).

Antosianin dapat berkhasiat sebagai antimikroba, *hepatoprotective*, antikanker, antiinflamasi dan antidiabetes (Akmarina *et al.* 2018).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Akmarina *et al.* (2018), analisis kualitatif flavonoid dilakukan menggunakan metode skrining fitokimia, hasilnya adalah daun jawer kotok positif mengandung flavonoid yang ditandai dengan adanya warna merah yang dapat ditarik oleh amil alkohol (Akmarina *et al.* 2018). Selain itu ditinjau dari pola kromatogram menggunakan kromatografi lapis tipis dengan fase gerak asetonitril : air : asam format (0,7 : 1,3 : 0,1) dengan hasil terdapat spot berwarna pink dengan $R_f \pm 0,3$ pada sinar tampak (Akmarina *et al.* 2018).

Identifikasi kandungan antosianin total secara kuantitatif dilakukan dengan metode Spektrofotomer. Panjang gelombang

maksimum isolat pada spektrofotometri UV-Vis yang dihasilkan adalah 274 nm, 346 nm dan 546 nm. Total kandungan antosianin yang diperoleh adalah 0,435 mg/g berat daun. Kandungan antosianin total pada daun jawer kotok (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br lebih besar bila dibandingkan dengan varietas lain *Coleus scutellarioides* var. *parvifolius* dari Jawa tengah yaitu sebesar 0,1664 mg/g, *Coleus scutellarioides* var. *crispa* dari Jawa tengah sebesar 0,2937 mg/g berat kering dan lebih kecil bila dibandingkan dengan *Coleus scutellarioides* var. *frustents* dari Cina adalah 0,5047 mg/g berat kering dan *Coleus scutellarioides* dari Liman adalah 0,8209 mg / g berat basah (Akmarina *et al.*, 2018 ; Lestario *et al.*, 2009 ; Hardiyanti *et al.*, 2013).

Perbedaan kandungan antosianin total dapat disebabkan oleh intensitas warna daun yang berbeda, varietas yang berbeda dan pengaruh lingkungan. Pada suhu yang lebih tinggi di daerah tanaman tumbuh, aglikon yang dihasilkan kurang stabil sehingga dapat mengurangi pigmen antosianin pada tumbuhan (Akmarina *et al.* 2018).

Mekanisme kerja antosianin sebagai antiinflamasi dibuktikan oleh kemampuannya untuk menurunkan konsentrasi dan ekspresi mediator proinflamasi dengan meningkatkan molekul antiinflamasi, mengurangi aktivitas iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*) dan oksidasi oksida nitrat, serta mengurangi aktivitas COX-2 dan ekspresi PGE2 (Prostaglandin E2). Selain itu terdapat keterlibatan jalur NF- κ B (*nuclear factor- κ B*), antosianin telah terbukti secara konsisten baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk menghambat translokasi, aktivasi NF- κ B dan fosforilasi inhibitor. Karena NF- κ B adalah

faktor transkripsi redoks-sensitif, efek antosianin ini kemungkinan besar disebabkan oleh aktivitas antioksidan kuat. Bukti lain juga menunjukkan keterlibatan jalur lain yang terlibat dalam respon inflamasi, seperti fosforilasi MAPKs (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) atau AP-1 (*Activator Protein 1*) (Vendrame dan Klimis-zacas, 2015).

Asam Rosmarinat

Asam rosmarinat adalah salah satu komponen aktif utama *Coleus blumei* yang termasuk golongan senyawa polifenol dan diketahui mempunyai banyak manfaat bagi kesehatan (Bauer *et al.* 2015).

Asam Rosmarinat juga merupakan konstituen utama *Rosmarinus officinalis* dan telah terbukti memiliki sifat antioksidan dan antinflamasi. Pada sebuah penelitian telah dievaluasi sifat antiinflamasi dari asam rosmarinat murni dan ekstrak *R. officinalis* terhadap peradangan lokal (model edema cakar yang diinduksi karagenan pada tikus) serta evaluasi efek perlindungan asam rosmarinat dalam peradangan sistemik pada tikus iskemia-reperfusion hati (I/R) dan model cedera termal. Dalam model peradangan lokal, asam rosmarinat murni diberikan dengan dosis 10, 25 dan 50 mg/kg per oral (p.o.) dan ekstrak diberikan dengan dosis 10 dan 25 mg / kg (dosis setara untuk kelompok asam rosmarinat) pada tikus jantan galur Wistar. Asam rosmarinat murni dan ekstrak *Rosmarinus officinalis* dengan dosis 25 mg/kg mengurangi edema selama waktu 6 jam dengan respon sebesar 60%, hal ini dapat diartikan bahwa asam rosmarinat adalah senyawa utama yang memberikan efek anti-inflamasi (Rocha *et al.* 2015).

Dalam model cedera termal, asam rosmarinat diberikan dengan dosis 25 mg/kg intra vena (i.v.) 5 menit sebelum induksi cedera, hasilnya secara signifikan dapat mengurangi disfungsi multi-organ (hati, ginjal, paru-paru) dengan modulasi NF- κ B dan metalloproteinase-9 (MMP-9) (Rocha *et al.* 2015).

Fitol

Fitol ($C_{20}H_{40}O$) adalah senyawa diterpen dengan kerangka karbon C_{20} yang berasal dari empat satuan isopren. Diterpen termasuk senyawa yang lebih sukar menguap dibanding dengan golongan monoterpenoid dan seskuiterpenoid sehingga Fitol ketika dianalisis pada kromatografi gas mempunyai waktu retensi yang tinggi (Moektiwardoyo 2010).

Efek antiinflamasi fitol telah dibuktikan pada sebuah penelitian yang diinduksi dengan peradangan akut pada tikus. Kemampuan aktivitas antiinflamasi fitol dilakukan dengan mengukur edema pada tikus, aktivitas *myeloperoxidase* (MPO) dan Oksidatif stres. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fitol (7, 5, 25, 50, dan 75 mg / kg) secara signifikan mengurangi edema cakar yang diinduksi karagenan. Selain itu, fitol (75 mg / kg) menghambat, histamin-, serotonin-, bradikinin dan PGE2. Dalam hal ini juga dapat menghambat penambahan leukosit dan neutrofil, penurunan aktivitas MPO, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), kadar interleukin-1b (IL-1b), dan konsentrasi MDA serta dapat meningkatkan tingkat GSH selama peradangan akut yang diinduksi karagenan. Hasil ini menunjukkan bahwa fitol melemahkan respon inflamasi dengan menghambat migrasi

neutrofil sebagian yang disebabkan oleh penurunan tingkat IL-1b, TNF- α dan oksidatif stres (Silva dan Sousa, 2013).

Pada penelitian lain fitol menunjukkan potensi sebagai aktivitas antiinflamasi yang diinduksi oleh peradangan akut dengan mengukur edema pada kaki yang disebabkan oleh agen inflamasi yang berbeda. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fitol dapat menghambat inflamasi dengan melepaskan histamin sebesar 26,92%, serotonin dan bradikinin sebesar 49,90% dan prostaglandin sebesar 68,03% dengan senyawa pembanding Diklofenak 5 mg/kg (Phatangare *et.al.*, 2017).

Kuersetin

Kuersetin adalah salah satu bioflavonoid penting yang terdapat pada lebih dari dua puluh bahan tanaman yang dikenal mempunyai efek antiinflamasi, antihipertensi, vasodilator, antiobesitas, antihiperkolesterolemia, dan antiaterosklerosis (Salvamani *et al.*, 2014; Sultana *et al.* 2008).

Karakterisasi isolat daun jawer kotok telah dilakukan melalui analisis spektroskopi UV, IM, ¹H-RMI dan ¹³C-RMI dengan hasil mengarah terhadap adanya kuersetin ditandai dengan adanya pola spektrum serapan yang khas, struktur rangka fenol aromatik dan struktur yang mempunyai gugus regang –OH, regang –CO, R₂CHOR dan regang –CH berupa senyawa flavonoid golongan flavonol yaitu kuersetin (Moektiwardoyo 2010).

Kuersetin mempunyai kemampuan memodulasi inflamasi dengan menghambat enzim inflamasi yaitu siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase sehingga dapat menurunkan mediator inflamasi seperti

prostaglandin dan leukotrien (Xiao *et. al*, 2011; Warren *et. al*, 2009).

Dalam studi *in vitro* praklinis, kuersetin menunjukkan penurunan yang signifikan kadar mediator inflamasi seperti NO (*Nitric Oxide*) sintase, COX-2, dan CRP (*C-reactive protein*) pada garis sel turunan hepatosit manusia. Pada tikus, kuersetin (dosis setara 80 mg) menghambat peradangan akut dan kronis dan juga menunjukkan aktivitas antiartritik yang signifikan terhadap artritis yang diinduksi *adjuvant* (Guardia *et. al.* 2001; Mamani-Matsuda *et al.* 2006). Selain itu, kuersetin yang memiliki kemampuan untuk menghambat xanthine oksidase mencegah akumulasi asam urat, yang dapat membantu subjek yang menderita asam urat. (Ahmad *et.al*, 2008).

Mekanisme molekuler kuersetin dalam menghambat produksi sitokin pro-inflamasi lipopolisakarida (LPS) telah dievaluasi kapasitas kuersetin untuk menurunkan tingkat kematian pada model tikus yang diinduksi sepsis yang mematikan. Hasilnya menunjukkan bahwa kuersetin secara signifikan dapat melemahkan produksi sitokin yang diinduksi LPS (Lipopolisakarida) dari *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan interleukin-1 β (IL-1 β) dalam makrofag RAW264.7 (Chang *et al.* 2013).

Fosforilasi LPS dirangsang dari inhibitor κ B kinase (IKKs), Akt, dan c-Jun N-terminal kinase (JNK) juga dapat dihambat oleh kuersetin. Kuersetin menyebabkan penurunan yang signifikan dalam fosforilasi dan degradasi inhibitor κ B α (I κ B α) dan di tingkat nuklear faktor- κ B (NF- κ B), kemudian dikaitkan dengan penurunan aktivitas mengikat NF- κ B. Kuersetin akut mengurangi tingkat

kematian dan tingkat sirkulasi TNF- α dan IL-1 β pada mencit C57BL / 6J dengan endotoksemia yang disebabkan oleh LPS, sedangkan suplementasi diet kronis dengan kuersetin tidak menunjukkan efek penghambatan pada serum TNF- α dan IL-1 β . Temuan ini memberikan petunjuk bahwa kuersetin dapat menjadi agen yang menjanjikan untuk pencegahan sistemik penyakit radang seperti sepsis (Chang *et al.* 2013).

SIMPULAN

Berdasarkan beberapa informasi yang telah diuraikan bahwa jawer kotok mengandung senyawa aktif antosianin, asam rosmarinat, fitol dan kuersetin. Keempat senyawa aktif tersebut mempunyai mekanisme kerja yang berhubungan dengan antiinflamasi jadi dapat disimpulkan bahwa kandungan senyawa aktif yang berhubungan dengan antiinflamasi yang terkandung dalam daun jawer kotok adalah antosianin, asam rosmarinat, fitol dan kuersetin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam pembuatan *review* artikel ini penulis mengucapkan terimakasih kepada tim pembimbing, Prof. Dr. Moelyono Moektiwardoyo M.S., Apt. dan Prof. Dr. Marline Abdassah M.S., Apt. atas bimbingannya pada saat penulisan *review* artikel ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, penulisan, dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad NS, Farman M, Najmi MH, Mian KB, Hasan A. 2008. "Pharmacological basis for use of *Pistacia integerrima* leaves in hyperuricemia and gout". *J Ethnopharmacol.* 117:478–82.
- Akmarina, C. A., Musfiroh, I., Moektiwardoyo, M. dan Syifa, G. F. 2018. "Total Anthocyanin Content and Identification of Anthocyanidin From *Plectranthus scutellarioides* (L.) R. Br Leaves". *Research Journal of Chemistry and Environment*, 22(Special issue I), p. 11.
- Backer, C., Bakkulzen and Jt., B. R. 1965. *Flora of Java Vol. II.* Groningen: Wolter Noordhoff NV.
- Bauer, N., Vuković, R., Likić, S. and Jelaska, S. 2015. "Potential of Different *Coleus blumei* Tissues for Rosmarinic Acid Production". *Journal Food Technology and Biotechnology*, 53(1), pp. 3–10. doi: 10.17113/ftb.53.01.15.3661.
- Chang, Y., Tsai, M., Sheu, W., Hsieh, S. and Chiang, A. 2013. "The Therapeutic Potential and Mechanisms of Action of Quercetin in Relation to Lipopolysaccharide-Induced Sepsis In Vitro and In Vivo". *Plos One*, 8(11), pp. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0080744.
- Cronquist, A. 1981. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants.* New York: Columbia University Press.
- Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. 2001. "Anti-inflammatory properties of plant flavonoids.

- Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmaco*. 56:683–7.
- Hardiyanti Y., Djaswir D. dan Adlis S. 2013. "Ekstraksi dan Uji Antioksidan dari Daun Miana (*Coleus scutellarioides* L. (Benth) serta Aplikasi pada Minuman". *J. Kimia Unand*. 2(2), 44-49.
- Iskandar, Y., Fadhillah, F., Sumiwi, S. A., and Moektiwardoyo, M. 2018. "Antihypercholesterolemic Activity of Water Fraction, Ethyl Acetate Fraction and n-Hexane Fraction of Jawer Kotok Leaves (*Plectranthus scutellarioides* L.) towards Hypercholesterolemic Rats". *Research Journal of Chemistry and Environment*, 22(Special Issue I), p. 31.
- Lestario L.N., Hartati S. dan Agustine E.. 2009. "Identifikasi Antosianin dan Antosianidin dari Daun Iler (*Coleus scutellarioides*) Var. *Crispa* dan Var. *Parfivolius*". *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Pendidikan Sains IV*, 3, 665-676.
- Levita, J., Sumiwi, S. A., Pratiwi, T. I., Ilham, E., Sidiq, S. P. dan Moektiwardoyo, M. 2016. "Pharmacological Activities of *Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br. Leaves Extract on Cyclooxygenase and Xanthine Oxidase Enzymes". *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(20), pp. 261–269. doi: 10.5897/JMPR2016.6105.
- Lisdawati, V., Mutiartikum, D., Alegantina, S. dan Astuti, Y. 2008. "Karakteristik Daun Miana (*Plectranthus scutellarioides* (L.) Bth.) dan Buah Sirih (*Piper betle* L.) Secara Fisiko Kimia Dari Ramuan Lokal Antimalaria Daerah Sulawesi Utara". *Media Litbang Kesehatan*, 18(4), pp. 213–225.
- Mamani-Matsuda M, Kauss T, Al-Kharrat A, Rambert J, Fawaz F, Thiolat D. 2006. "Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators". *Biochem Pharmacol*. 72:1304–10.
- Moektiwardoyo, M. 2010. *Etnofarmakognosi Daun Jawer Kotok (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br. Sebagai Anti Radang Komunitas Tatar Sunda*. Disertasi. Universitas Padjadjaran.
- Moektiwardoyo, M., Nuriyani, A., Sulistyaningsih and Ramadhania, Z. M. 2017. "Antibacterial Activity of Ethanolic Extract of *Plectranthus scutellarioides* Leaves on Methycilline Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteria". *Proceeding The 1st International Seminar of Health Sciences Bakti Tunas Husada Health Science College*. Tasikmalaya: The Center of Research and Community Service Bakti Tunas Husada Health Science College, pp. 163–165.
- Moektiwardoyo, M., Rochjana, A., Diantini, Ajeng, Musfiroh, I., Sumiwi, S. A., Iskandar, Y. dan Susilawati, Y. 2016. "Aktivitas Antioksidan Daun Iler *Plectranthus scutellarioides* (L .) R . Br .", *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(1), pp. 271–276.
- Osman, A. 2013. "Genetic Variability and Total phenolic Compounds among six *Coleus blumei* Varieties using RAPD Analysis". *Journal of Applied Sciences Research*, 9(3), pp. 1395–1400.
- Phatangare N. D, Deshmukh K. K, Murade V.D, Hase G.J, Gaje T.R. 2017. "Isolation and Characterization of Phytol from *Justicia gendarusa* Burm. f. An Anti-Inflammatory Compound". *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 9(6);864-872.
- Rocha, J., Eduardo-figueira, M., Barateiro, A., Fernandes, A., Brites, D., Bronze, R., and Duarte, C. M. M. 2015. "Anti-inflammatory Effect of Rosmarinic

- Acid and an Extract of *Rosmarinus officinalis* in Rat Models of Local and Systemic Inflammation". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116, pp. 398–413. doi: 10.1111/bcpt.12335.
- Salvamani S, Gunasekaran B, Shaharuddin NA, Ahmad SA, Shukor MY. 2014. "Antiatherosclerotic effects of plant flavonoids". *Biomed Res Int*. 480258.
- Silva, R. O. and Sousa, F. 2013. "Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress". *Fundamental and Clinical Pharmacology*. doi: 10.1111/fcp.12049.
- Sultana B, Anwar F. 2008. "Flavonols (Kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants". *Food Chem*. 108:879–84.
- Susilawati, Y., Muhtadi, A., Moektiwardoyo, M. dan Arifin, P. C. 2016. "Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Iler (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br.) Pada Tikus Putih Galur Wistar Dengan Metode Induksi Aloksan". *Jurnal Farmaka*, 14, p. 82.
- Suva, M. A., Patel, A. M. and Sharma, N. 2016. "Coleus Species : *Solenostemon scutellarioides*", *Inventi Rapid: Planta Activa Journals* (P), 2015(2), pp. 1–5. Available at: https://www.researchgate.net/publication/271700372_Coleus_Species_Solenostemon_scutellarioides.
- Syifa, G. F., Musfiroh, I., Moektiwardoyo, M., Akmarina, C. A. 2018. "Inhibition of Nitric Oxide Production in Lipopolysaccharide-induced Macrophages Cell by *Plectranthus scutellarioides* (L.) R. Br Leaves". *Research Journal of Chemistry and Environment*, 22(Special Issue I), p. 38.
- Vendrame, S. and Klimis-zacas, D. 2015. "Anti-inflammatory effect of anthocyanins via modulation of nuclear factor-kB and mitogen-activated protein kinase signaling cascades". *Nutrition Reviews*, 73(6), pp. 348–358. doi: 10.1093/nutrit/nuu066.
- Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA, Lupton JR, Taddeo SS, Hong MY. 2009. "Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis". *J Nutr*. 139:101–5.
- Xiao X, Shi D, Liu L, Wang J, Xie X, Kang T, et al. 2011. "Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling". *PLoS One*. 2011;6(8):e22934.