

Aktivitas Anti-inflamasi dan Daya Hambat Siklooksigenase-2 Ekstrak Etanol Daun Tembelean (*Lantana camara L.*)

Ifora^{1*}, Fitra Fauziah¹, Suci Asmi Mayora¹

¹Program studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Indonesia

*Email : iforafo03@gmail.com

Abstrak

Prostaglandin, salah satu mediator yang bertanggung jawab terhadap proses inflamasi, disintesis dari asam arakidonat dengan katalisasi enzim siklooksigenase (COX). Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal terhadap kerusakan jaringan yang dimediasi oleh enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas antiinflamasi dan daya hambatnya terhadap enzim COX-2 dari ekstrak etanol daun tembelean (*Lantana camara L.*). Hewan yang digunakan pada penelitian ini ialah tikus putih jantan yang dibagi menjadi enam kelompok yaitu dosis 100 mg/kg BB, dosis 200 mg/kg BB, dosis 400 mg/kg BB, pembanding (Celecoxib), kontrol positif dan kontrol negatif. Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan cara menginduksi telapak kaki tikus dengan karagen kemudian diukur volume udemnya menggunakan pletismometer dan pengukuran daya hambat COX-2 menggunakan *microplate readers*. Hasil uji analisis Anova satu arah menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun tembelean dosis 100 mg/kg BB, dosis 200 mg/kg BB, dan dosis 400 mg/kg BB memiliki daya hambat radang dan memiliki daya hambat COX-2 secara signifikan ($p < 0,05$). Berdasarkan uji lanjut Duncan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun tembelean memiliki efek antiinflamasi dan daya hambat terhadap COX-2 lebih baik pada dosis 100 mg/kg BB dan dosis 200 mg/kg BB.

Kata Kunci : Anti-inflamasi; *Lantana camara L.*; Enzim Siklooksigenase-2; Volume udem

Abstract

Prostaglandin, one of the mediators responsible for inflammation process, is synthesized from arachidonic acid with catalization of cyclooxygenase (COX). Inflammation is a normal protective response to tissue damage mediated by Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme. This study aims to determine the anti-inflammatory activity and inhibitory effect on COX-2 enzyme of ethanol extract of tembelean (*Lantana camara L.*). The animals used in this study were male white rats which were divided into six groups, dose 100 mg/kg BB, dose 200 mg/kg BB, dose 400 mg/kg BB, comparative control (*Celecoxib*), positive control and negative control. Determining of anti-inflammatory activity was carried out by inducing the soles of the Rats with carrageen and then measuring the edema volume using a plethysmometer and measuring COX-2 inhibition using a microplate reader. The results showed that the ethanol extract of tembelean leaves doses 100 mg/kg BB and 200 mg/kg BB, and 400 mg/kg BB had significant anti-inflammatory activity ($p < 0.05$) and significant inhibitory effect on COX-2 ($p < 0.05$), but dose 250 mg/kg BB does not have a significant inhibitory effect on COX-2. Based on advanced test Duncan concluded that the ethanol extract of Tembelean leaves has anti-inflammatory effects and inhibitory effect on COX-2 is better at doses 100 mg/kg BB and 200 mg/kg BB and inhibitory effect against COX-2 at a dose 500 mg/kg BB.

Keywords: Anti-Inflammatory; *Lantana camara L.*; Cyclooxygenase-2 enzyme; edema volume

PENDAHULUAN

Lebih dari 20.000 jenis tanaman obat tumbuh dan berkembang di Indonesia. Namun, baru 1000 jenis saja yang sudah didata dan sekitar 300 jenis yang sudah

dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional. Penggunaan tumbuhan obat di Indonesia sebenarnya sudah dimulai dari zaman nenek moyang bangsa Indonesia. Akan tetapi,

penggunaannya di masyarakat baru dimulai saat zaman penjajahan Belanda. Dengan keanekaragaman tanaman berkhasiat obat yang ada, terdapat beberapa tumbuhan yang mempunyai nama sama walaupun jenisnya berbeda (Hariana, 2013).

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat adalah tembelean (*Lantana camara* Linn.) dari family Verbenaceae. Tanaman ini telah digunakan di banyak bagian dunia untuk mengobati berbagai macam penyakit. Teh dari daun dan bunga tembelean dapat digunakan untuk mengobati demam, influenza dan sakit perut. Di Amerika Tengah dan Selatan, daun tembelean dapat mengobati luka, cacar air dan campak. Di negara-negara Asia, daun tembelean digunakan untuk mengobati luka, rheumatism, bisul, kusta dan kudis. Di Ghana, infus seluruh bagian tanaman tembelean digunakan untuk bronkitis dan bubuk akar dalam susudiberikan kepada anak-anak untuk mengobati sakit perut (Ghisalberti, 2000).

Menurut Dalimartha (2000), daun tembelean mengandung lantadene β , lantanolic acid, lantic acid, humulene (mengandung minyak atsiri), β -caryophyllene, γ -terpidene, α -pinene, dan ρ -cymene. Kandungan metabolit sekunder daun tembelean adalah alkaloid, steroid, flavonoid, asam amino, tanin, dan fenol (Raj, 2017). Kandungan utama dari daun tembelean adalah Lantadene A, Lantadene B, Lantadene C. Sebagian besar triterpenoid dari lantadene yang diisolasi dari daun tembelean adalah pentasiklik (Patil *et al.*, 2012). Pentasiklik dari triterpenoid meliputi lantacin, camarin, dan camarinin yang mengandung α -cadinene, β dan γ -elemene, α -copaene sebagai konstituen utama (Begum *et al.*, 2006). Tembelean mengandung beberapa jenis flavonoid diantaranya Umuhengerin, Lantadene A, Lantadene B, Icterogenin. Flavonoid merupakan salah satu metabolit yang memiliki potensi sebagai

antiinflamasi dengan mekanisme kerja menghambat kerja reseptor siklooksigenase (COX) (Masula *et al.*, 2018).

Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan dan mengatur derajat perbaikan jaringan. Inflamasi dicetuskan oleh mediator kimia dari jaringan yang rusak dan migrasi sel (Mycek *et al.*, 2001). Enzim siklooksigenase merupakan enzim yang mengkatalisis pembentukan prostaglandin, suatu mediator inflamasi, produk metabolisme asam arakidonat. Enzim COX terdiri dari 2 isoenzim yaitu COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 bersifat konstitutif untuk memelihara fisiologi normal dan homeostasis, sedangkan COX-2 merupakan enzim yang terinduksi pada sel yang mengalami inflamasi (Leahy *et al.*, 2000).

Untuk itu diteliti mengenai aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun tembelean dan juga pengaruhnya terhadap daya hambat enzim *siklooksigenase-2* (COX-2), dimana enzim *siklooksigenase-2* merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam sintesis salah satu mediator inflamasi yaitu prostaglandin.

METODE

Alat

Microplate reader/ spektrofotometer (Bio-Rad), Pletismometer, timbangan hewan (Ohaus), timbangan analitik (Precisa jarum oral (Terumo), botol maserasi, jarum suntik (Terumo), gelas ukur (Iwaki), beaker glass (Iwaki), lumpang dan stamfer (Iwaki), corong (Iwaki), erlenmeyer (Iwaki), krus porselen, labu ukur (Iwaki), Spektrofotometer Uv-Vis (T70), kertas saring, *rotary evaporator* (BUCHI Rotarspor R 200), pipet mikro (BioRad), sumur mikroplate (PT Indogen Intertama), *waterbath* (Memmert), *sentrifuge* (Kubota).

Bahan

Daun tembelean (*Lantana camara* L.), tikus putih jantan, air suling (Brataco), karagen (Sigma Aldrich), etanol 96% (Brataco), etanol 95% (Brataco), etanol 80% (Brataco), etanol 70% (Brataco), natrium klorida fisiologis 0,9% (PT Otsuka), natrium karboksimetil selulosa (Na CMC)(Brataco), Celebrex (Celecoxib) (PT Pfizer), makanan tikus (Hi-Pro-ViteMedicated) (PT Charoen Pokphand), asam klorida (Merck), Serbuk Mg (Merck), rutin (Merck), Natrium asetat (Merck), kloroform (Merck), asam sulfat (Merck), Bismuth (III) nitrat (Merck), Asam nitrat (Merck), Raksa (II) klorida (Merck), Kalium iodida (Merck), iodium (Merck), ferri klorida (Merck), Etil asetat (Merck), metanol (Merck), Alumunium Klorida (Merck), asam asetat (Merck), Silika Gel60F254 (Merck) dan Prostaglandin Endoperoxide Synthase-2 ELISA kit (PT Indogen Intertama).

Prosedur Kerja

Pengambilan Identifikasi sampel daun tembelean

Daun tembelean (*Lantana camara* L.) sebanyak 2 kg diperoleh dari Universitas Andalas Kampus Limau Manih Kota Padang Provinsi Sumatera Barat. Identifikasi tanaman dilakukan di Herbarium Universitas Andalas (ANDA) Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Kampus Limau Manih Padang Sumatera Barat.

Pembuatan Simplisia

Daun tembelean dipisahkan dari batangnya dan kotoran-kotoran lain yang menempel pada daun, kemudian sampel dicuci dengan air yang mengalir lalu dirajang kecil-kecil dan dikering anginkan selama \pm 1 minggu, kemudian di blender hingga didapatkan serbuk simplisia.

Pembuatan Ekstrak

Serbuk simplisia sebanyak 200 gram dimaserasi dengan menggunakan etanol 70% sebanyak 2 liter. Satu bagian serbuk kering daun tembelean dimasukkan ke dalam maserator, ditambah 10 bagian etanol 70%, direndam selama 6 jam sambil sesekali diaduk, kemudian diamkan selama 6 jam sambil sesekali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Maserat dipisahkan dengan filtrasi dan proses diulangi dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Kumpulkan semua maserat, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai didapatkan ekstrak kental.

Uji Kandungan Fitokimia

Uji Alkaloid

Uji alkaloid Sampel ekstrak 2 mL dilarutkan dalam 2 mL asam klorida, dipanaskan 5 menit dan disaring. Filtrat yang diperoleh ditambah 2-3 tetes pereaksi Dragendorff. Adanya senyawa alkaloid ditunjukkan dengan endapan jingga. Jika dengan pereaksi mayer LP terbentuk endapan menggumpal berwarna putih atau kuning yang larut dalam metanol dan dengan pereaksi Bouchardat LP terbentuk endapan berwarna coklat sampai hitam, maka ada kemungkinan terdapat alkaloid (Harbone, 1998).

Uji Saponin

Ekstrak daun tembelean sebanyak 0,5 gram dalam tabung reaksi ditambahkan 10 ml air panas, didinginkan dan kemudian dikocok selama 10 detik. Hasil yang positif dengan terbentuknya buih yang stabil selama tidak kurang dari 10 menit, pada penambahan asam klorida 2N buih tidak hilang (Hanani, 2017).

Uji Flavonoid

Sebanyak 2 mL sampel dilarutkan dalam 2mL metanol, kemudian ditambahkan serbuk Mg dan HCl pekat sebanyak 5 tetes.

Adanya senyawa flavanoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah atau jingga (Harbone, 1998).

Uji Fenol

Ekstrak daun tembelekan 2mL ditambahkan 3-4 tetes FeCl_3 . Adanya fenol ditunjukkan dengan terbentuknya warna biru tua atau hijau kehitaman (Hanani, 2017).

Uji Steroid

Sebanyak 2 mL sampel ditambah dengan 2 ml kloroform dan lihat lapisan yang terbentuk, kemudian lapisan kloroform dikeringkan. Lalu tambahkan $\text{H}_2\text{SO}_4\text{P}$ maka akan terbentuk warna biru (Hanani, 2017).

Uji Tanin

Ekstrak daun tembelekan 2 mL ditambahkan 3 tetes FeCl_3 menunjukkan warna hijau sampai biru kehitaman (Hanani, 2017).

Uji Terpenoid

Sebanyak 2 mL sampel ditambah dengan 5 mL asam asetat anhidrat P tambahkan 10 tetes asam sulfat P. jika terbentuk warna biru atau hijau maka ekstrak mengandung terpenoid (Departement Kesehatan Republik Indonesia, 1977).

Uji Aktivitas Anti-inflamasi dengan Metoda Induksi Karagenan pada Telapak Kaki Tikus

Tikus diaklimatisasi selama lebih kurang 7 hari. Kemudian, Tikus dipuaskan selama 18 jam pada hari ke delapan. Tikus diberi tanda dengan spidol pada pengelangan kaki agar batas kaki yang dimasukkan kedalam alat pletismometer semua sama. Sebelum tikus diberi bahan uji, volume kaki tikus diukur menggunakan alat pletismometer sebagai volume awal (V_0) kenaikan air raksa diukur dan dicatat sebelum dan sesudah pencelupan. Sediaan obat diberikan secara peroral kepada Tikus. Kelompok perlakuan diberikan ekstrak etanol daun Tembelekan

dengan variasi dosis Kelompok 1 (K1) 100 mg/kg, Kelompok 2 (K2) 200 mg/kgBB dan Kelompok (K3) 400 mg/kg, Kelompok Pembanding (K4) diberikan *celecoxib* dosis 9 mg/kg BB kelompok kontrol Positif (K5 atau Karagen) dan kontrol Negatif (K6/Normal) diberikan Na-CMC 0,5 %. Satu jam setelah pemberian sediaan, telapak kaki tikus dibersihkan dengan etanol 70%. Kemudian, tikus disuntikkan karagen secara suplantar pada telapak kaki tikus sebanyak 0,1 mL. Amati dan ukur perubahan diameter radang, volume cairan radang pada tiap jam selama 6 jam yaitu pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5 dan 6. Setiap kelompok dapat dihitung persentase inhibisi udem.

Uji Daya Hambat Enzim Siklooksigenase-2

- Penyiapan serum pada jam ke-3 darah diambil melalui sinus orbital mata. Darah ditampung dengan tabung reaksi dan diamankan selama 15 menit. Kemudian, dilakukan *sentrifuge* dengan 4000 rpm selama 20 menit sehingga terpisah antara serum dan bekuan darahnya, serum berada diatas dan bekuan berada dibawah. Kemudian serum diambil dengan jarum suntik dan dimasukkan kedalam *microtube* dan disimpan dalam *freezer* suhu -4°C dengan posisi tegak.
- Prosedur Pengukuran
Semua sampel uji (standar, blangko, dan serum tikus) dipipet masing-masing 100 μL ke masing-masing sumur *microplate*. Inkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C . Cairan dikeluarkan dari masing-masing sumur *microplate*, segera tambahkan 100 μL *biotinylated detection* Ab, kemudian diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C . Sisa larutan dibilas dari masing-masing sumur *microplate* menggunakan *wash buffer* sebanyak 3 kali. 100 μL larutan

HRP konjugasi ditambahkan ke masing-masing sumur *microplate* kemudian inkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Sisa larutan dibilas dari masing-masing sumur *microplate* menggunakan *wash buffer* sebanyak 5 kali. Tambahkan 90 µL *substrate reagen* ke masing-masing sumur *microplate* kemudian inkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C. 50 µL *stop solution* ditambahkan ke masing-masing sumur *microplate*, lakukan pengukuran absorbansi pada panjang gelombang 450 nm menggunakan *Elisa microplate reader*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Tembelean

Uji kandungan fitokimia dilakukan terhadap Ekstrak etanol daun tembelean didapatkan hasil positif mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, fenol, terpenoid dan tanin. Uji terhadap steroid memberikan hasil negatif.

Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Tembelean

Pengujian efek antiinflamasi ekstrak etanol daun tembelean pada penelitian ini dengan menggunakan metode edema yang merupakan metode standar percobaan inflamasi akut dengan mengukur volume edema yang terjadi akibat induksi dari karagen 1% secara subplantar pada telapak kaki kiri tikus yang akan menyebabkan edema lokal pada kaki tikus. Karagenin sebagai penginduksi radang memiliki keuntungan yaitu tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan, tidak bersifat antigenik.

Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan sebanyak 18 ekor yang dibagi dalam 6 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor. kelompok 1 yaitu ekstrak etanol daun tembelean dosis 100 mg/kg BB, kelompok 2 yaitu ekstrak etanol daun tembelean dosis 200 mg/kg BB, kelompok 3 yaitu ekstrak etanol daun tembelean dosis 400 mg/kg BB, kelompok 4 menggunakan *Celecoxib* 9 mg/kg BB, kelompok 5 sebagai kontrol positif (karagen) dan kelompok 6 sebagai kontrol negatif. Pengujian aktivitas anti-inflamasi dilakukan dengan mengukur volume edema setiap 1 jam selama 6 jam. Perubahan volume kaki tikus digunakan untuk menghitung persen radang dan persen radang rata-rata. Volume radang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data hasil pengukuran volume radang setelah diinduksi karagen

No	Volume radang (cm ³)					
	K1	K2	K3	K4	K5	K6
1	0,45	0,33	0,53	0,31	0,69	0
2	0,43	0,33	0,55	0,30	0,68	0
3	0,42	0,32	0,56	0,32	0,68	0
Rata-rata	0,433	0,327	0,547	0,310	0,683	0
SD	0,015	0,006	0,015	0,01	0,006	0

Dari data diatas dapat dilihat bahwa volume radang pada masing-masing

kelompok uji dengan volume radang tertinggi yaitu kelompok kontrol positif. Hal

ini dikarenakan kelompok kontrol positif yang diinduksi dengan karagen tidak diberi perlakuan sehingga proses penghilangan mediator-mediator inflamasi dalam tubuh hanya terjadi secara alamiah. Volume radang dari ketiga variasi dosis yang paling

rendah yaitu pada kelompok dosis 200 mg/kgBB. Adanya kemampuan menurunkan volume radang diduga terjadi karena aktifitas senyawa aktif yang terdapat dalam daun tembelean, seperti flavonoid.

Tabel 2. Data hasil persentase radang setelah diinduksi karagen

No	Persentase radang (%)					
	K1	K2	K3	K4	K5	K6
1	50,00	36,67	66,25	34,44	86,25	0
2	53,75	36,67	68,75	33,33	85,00	0
3	52,50	35,56	70,00	35,56	85,00	0
Rata-rata	52,083	36,3	68,333	34,443	85,417	0
SD	1,909	0,641	1,909	1,115	0,722	0

Kelompok Kontrol positif memiliki volume radang dan persentase radang paling tinggi dibandingkan kelompok lainnya dengan nilai volume radang $0,683\text{cm}^3$ dan persentase radangnya 85,417 %, diikuti dengan kelompok dosis 400 mg/kg BB yang memiliki nilai volume radang $0,547\text{cm}^3$ dan persentase radangnya 68,333 %, kemudian kelompok dosis 100 mg/kg BB memiliki nilai volume radang sebesar $0,433\text{cm}^3$ dan persentase radangnya 52,083 %, kelompok dosis 200 mg/kg BB memiliki nilai volume radang $0,327\text{cm}^3$ dan persentase radangnya 36,3%. Kelompok ini yang paling mendekati kelompok pembanding (celecoxib) yang memiliki volume radang dan persentase radang terendah yaitu volume radang $0,310\text{cm}^3$ dan persentase radangnya 34,443%. Radang dihasilkan oleh karagen Variasi kadar ekstrak uji yang diberikan mampu memberikan peningkatan % Daya hambat enzim COX-2 secara signifikan bila dibandingkan dengan kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa persentase inhibisi COX-2 tertinggi

terdiri dari dua fase. Fase pertama, yaitu 1-2 jam setelah injeksi karagen, menyebabkan trauma akibat radang yang ditimbulkan oleh karagen. Trauma tersebut disebabkan oleh pelepasan histamin dan serotonin yang berasal dari basofil dan trombosit ke tempat radang. Fase kedua, yaitu 3-4 jam setelah injeksi karagen, menyebabkan terjadinya pelepasan prostaglandin yang berasal dari makrofag. Fase pertama merupakan awal terjadinya peningkatan radang dan akan terjadi puncak radang pada fase kedua setelah injeksi karagen. Apabila tidak ada penghambatan radang, maka radang akan dipertahankan hingga jam ke-6 (Anwaret al., 2013).

Daya Hambat Enzim Siklooksigenase-2 Ekstrak Etanol Daun Tembelean

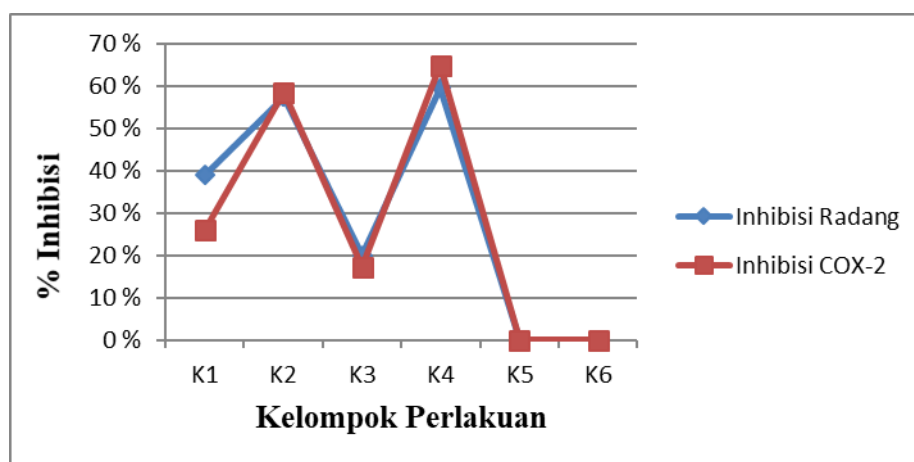
ditunjukkan pada kelompok dosis 200 mg/kg BB dan terendah pada kelompok dosis 400 mg/kg BB (Tabel.3). Suatu sampel dikatakan memiliki daya anti-inflamasi jika pada hewan uji coba yang diinduksi dengan karagen 1% mengalami pengurangan

pembengkakan hingga 50 % atau lebih (Utami *et al.*, 2011). Dari hasil penelitian yang dilakukan, semua variasi dosis ekstrak daun tembelean menunjukkan potensi sebagai antiinflamasi, akan tetapi, dosis 200 mg/kg BB tampak sangat berpotensi sebagai

antiinflamasi, hal ini ditunjukkan dengan tingkat inhibisi radang dan inhibisi COX-2 ekstrak etanol daun tembelean dosis 200 mg/kg BB mendekati persentase inhibisi radang dan inhibisi COX-2 yang ada pada kelompok pembanding (celecoxib).

Tabel 3. Data Inhibisi Radang dan Inhibisi COX-2

Inhibisi	K1	K2	K3	K4	K5	K6
Radang	39,03 %	57,50 %	20 %	59,68 %	0 %	0%
COX-2	25,94 %	58,56 %	17,25 %	64,92 %	0 %	0 %



Gambar 3. Diagram garis % inhibisi radang dan COX-2

Hasil Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya mengenai akar tembelean yang diekstraksi dengan metanol juga berpotensi sebagai antiinflamasi dan analgetik (Patil *et al.*, 2012). Kulit batang yang diekstraksi dengan metanol juga berpotensi sebagai antiinflamasi dan analgetik (Bairagi *et al.*, 2017). Ekstrak metanol daun tembelean juga berpotensi sebagai antiinflamasi (Wijaya *et al.*, 2017). Ekstrak daun tembelean juga berpotensi untuk mengobati luka (Abdulla *et al.*, 2009). Enzim COX-2 merupakan enzim yang

bertanggung jawab terhadap respon inflamasi dan produksi prostaglandin (Leahy *et al.*, 2000). Dengan demikian diduga, aktivitas ekstrak uji sebagai antiinflamasi diperantarai oleh penghambatan COX-2 sebagai salah satu mekanismenya. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui fraksi aktif apa dari ekstrak uji yang memiliki efek penekanan ekspresi COX-2. Hal ini diharapkan dapat memperkaya bukti-bukti ilmiah akan aktivitas ekstrak tersebut sebagai antiinflamasi.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun tembelekan (*Lantana camara* L.) dosis 100 mg/kg BB, dosis 200 mg/kg BB, dan dosis 400 mg/kg BB memiliki pengaruh terhadap daya hambat radang pada tikus putih jantan inflamasi (Sig < 0,05) dan memiliki pengaruh terhadap daya hambat enzim *siklooksigenase-2* pada tikus putih jantan (Sig < 0,05).

DAFTAR RUJUKAN

- Abdulla, M. A., Hassandarvish, P., & Ali, H. M. (2009). Acceleration Wound Healing Potential by *Lantana camara* Leaf Extract in Experimental Rats. *Research Journal of Medical Sciences*, 3(2), 76-79.
- Anwar, K., Santoso, H. B., & Cahaya, N. (2013). Penghambatan radang infusa daun dadap ayam (*Erythrina variegata* L.) pada mencit putih jantan yang diinduksi karagenin. *Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung*, 45-52.
- Bairagi, S. M., Pathan, I. B., & Nema, N. (2017). Analgesic and anti inflammatory activity of crude leaf and bark extract of *Lantana Camara*. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 810-817.
- Begum, N., Keshetti, S., & Vattikuti, U. M. O. (2016). Evaluation of *in vitro* anti-inflammatory and COX-2 Inhibitory activity of leaves of *Origanum vulgare*. *The Pharma Innovation Journal*, 5(8), 18-21.
- Ghisalberti, E. L. (2002). *Lantana camara* L. (Verbenaceae). *Fitoterapia*, 7(1), 467-489.
- Dalimartha, S. (2000). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia* (Jilid 2). Jakarta: Trubus Agriwidya
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1977). *Materia Medika Indonesia Jilid I*. Jakarta: Direktorat jenderal pengawasan obat dan makanan.
- Hanani, E. (2017). *Analisa Fitokimia*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Harborne, J.B. (1998). *Phytochemical Methods, A guide to modern techniques of plant analysis* (3rd Edn). New York : Chapman and Hall.
- Hariana, H. A. (2013). *Tumbuhan obat & khasiatnya* (Seri 1). Depok: Penebar Swadaya.
- Leahy, K.M., Ornberg, R.L., Wang, Y., Zweifel, B.S., Koki, A.T., dan Masferrer, J.L., (2002), Cyclooxygenase-2 Inhibition by Celecoxib Reduces Proliferation and Induces Apoptosis in Angiogenic Endothelial Cells in Vivo, *Cancer Res.*, 62, 625–631
- Masula, A. F., Puspitasari, D., Supriatin, E. S., Ummah, K., Rokhmatin, D., Mubarak, M.M., Hariza, A.T., Isnawati., & Purnama, E.R. (2018). Docking Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder *Lantana camara* sebagai antiinflamasi terhadap Enzim COX-1. *Jurnal Biota*, 4(2), 79-83.
- Mycek, M. J. (2001). *Farmakologi ulasan bergambar* (Edisi 2). Jakarta: Widya Medika.
- Patil, S. M., & Saini, R. (2012). Anti-inflammatory and analgesic activities of methanol extract of roots of *Lantana camara* Linn. *Journal of Pharmacy Research*, 5(2), 1034-1036.
- Raj, S. (2017). Preliminary Phytochemical Screening of *Lantana camara* (L.), a major invasive species of Kerala, Using Different Solvent. *Journal Annals of Plant Sciences*, 6(11), 1794-1798.
- Utami, E. T., Kuncoro, R. A., Hutami, I. R., Sari, F. T., & Handajani, J. (2011). Efek antiinflamasi ekstrak daun sembukan (*Paedaria scandens*) pada tikus wistar. *Majalah Obat Tradisional*, 16(2), 95-100.
- Wijaya, A. Y., Masruhim, M. A., Kuncoro, H. (2016). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Tembelekan (*Lantana camara* Linn) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1 (6), 2407-6082.