



Efek Antiinflamasi dan Antipiretik Ekstrak Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk) pada Mencit (*Mus musculus* L.)

Nofri Zayani^{1*}, Bela Novita Amaris Susanto², Eva Marsepa³
^{1,2,3}Jurusan Keperawatan, STIKes YATSI Tangerang, Banten, Indonesia
*) Koresponden Penulis : nofrizayani11@gmail.com

ABSTRAK

Eksplorasi pemanfaatan tumbuhan untuk mengobati peradangan dan demam terus berkembang. Salah satu tumbuhan yang berpotensi besar yaitu bajakah tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk). Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa bajakah memiliki kandungan flavonoid, tannin, saponin, fenolik, dan terpenoid yang berfungsi sebagai antiinflamasi dan antipiretik sehingga dapat menurunkan peradangan dan demam. Tujuan penelitian ini mengkaji efek antiinflamasi ekstrak batang bajakah (EBB) terhadap luas edema dan jumlah leukosit, serta efek antipiretiknya terhadap suhu rektal mencit. Desain penelitian eksperimen total dengan rancangan faktorial acak lengkap terdiri atas 5 perlakuan (EBB dosis 0, 25, 50, dan 100 mg/kg serta aspirin 80 mg/kg) dan 4 ulangan. EBB diekstraksi secara maserasi dengan etanol 70%. Mencit yang digunakan adalah 20 ekor jantan sehat, berumur 13-14 minggu, dan bobot 30-35 gram. Karagenan 1% digunakan untuk menginduksi peradangan dan ragi roti digunakan untuk menginduksi demam. EBB diberikan secara oral setelah 30 menit terjadi peradangan dan peningkatan suhu rektal. Data dianalisis dengan analisis varian (ANOVA) dan dilanjutkan uji Duncan Multiple Range Test (DMRT) taraf 1%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EBB berpengaruh dalam menurunkan edema dan jumlah leukosit setelah diinduksi karagenan 1%, dan suhu rektal mencit setelah diinduksi ragi roti. Kesimpulannya EBB memiliki efek antiinflamasi dan antipiretik yang baik dengan dosis paling efektif 25 mg/kg.

Kata kunci: Bajakah tampala, Edema, Leukosit, Suhu rektal

ABSTRACT

Exploration of the plants used to treat inflammation and fever continues to grow. One of the plants with great potential is Bajakah tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk). Phytochemical test results showed bajakah contains flavonoids, tannins, saponins, phenolics, and terpenoids that function as anti-inflammatory and antipyretic so as to reduce inflammation and fever. The purpose of this study was to examine the anti-inflammatory effect of Bajakah stem extract (EBB) on the edema area and leukocyte numbers, as well as its antipyretic effect on the rectal temperature of mices. Total experimental study design with a completely randomized factorial design consisted of 5 treatments (EBB doses 0, 25, 50, and 100 with aspirin 80 mg/kg) and 4 replications. EBB was extracted by maceration with 70% ethanol. Mices used were 20 healthy males, aged 13-14 weeks, and weighed 30-35 grams. 1% carrageenan was used to induce inflammation and baker's yeast was used to induce fever. EBB is given orally after 30 minutes of inflammation and an increase in rectal temperature. Data were analyzed by variance analysis (ANOVA) and continued with Duncan Multiple Range Test (DMRT) at 1% level. The results showed that EBB administration had an effect on reducing edema area and leukocyte numbers after 1% carrageenan induced, and the rectal temperature of mices after baker's yeast induced. In conclusion, EBB has good anti-inflammatory and antipyretic effects with the most effective dose of 25 mg/kg.

Keywords: Bajakah tampala, Edema, Leukocytes, Rectal temperature

doi: 10.33474/e-jbst.v8i1.491

Diterima tanggal 20 Juli 2022– Diterbitkan Tanggal 9 Agustus 2022

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



Pendahuluan

Setiap orang berpotensi mengalami luka pada bagian tubuhnya. Luka adalah hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh yang dapat diakibatkan oleh trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik atau gigitan hewan. Luka sering dianggap tidak terlalu berbahaya, walaupun memiliki dampak buruk terhadap kesehatan seperti perdarahan, infeksi, sepsis hingga tetanus. Salah satu reaksi yang terjadi pada tubuh untuk menyembuhkan luka adalah inflamasi di sekitar jaringan tersebut. Inflamasi merupakan mekanisme tubuh dalam melindungi diri dari infeksi dan kerusakan jaringan baik dari mikroorganisme maupun benda serta zat asing. Tanda-tanda umum terjadinya inflamasi adalah kemerahan, bengkak (edema), nyeri, dan panas [1].

Proses inflamasi melibatkan pelepasan serangkaian mediator yang kompleks, aktivasi enzim, migrasi sel, dan ekstravaskularisasi cairan. Sekresi mediator yang berlebihan atau sering dikenal dengan badai sitokin seperti tumor nekrosis faktor (TNF) dan interleukin (IL-1 dan 6) mengaktifkan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang memicu peningkatan sintesis prostaglandin E2 (PGE2) dan lipooksigenase (LOX) yang merangsang sekresi mediator inflamasi lainnya [2]. Kerusakan jaringan saat inflamasi mengakibatkan ekstravaskularisasi sehingga terjadi vasodilatasi kapiler sekitar dan pelepasan leukosit untuk menyerang agen atau benda asing. Sitokin yang diproduksi oleh sel-sel saraf pusat dapat menstimulasi pelepasan asam arakidonat pada membran fosfolipid dengan bantuan enzim fosfolipase A2. Asam arakidonat ini merupakan prekursor prostaglandin yang menyebabkan peningkatan panas pada pusat termoregulasi di hipotalamus sehingga terjadi keseimbangan suhu tubuh di jaringan yang terluka dengan hipotalamus atau dikenal dengan istilah demam [3].

Demam atau pireksia merupakan mekanisme pertahanan alami untuk menciptakan lingkungan tubuh yang membuat agen infeksi atau pirogen rusak. Obat antipiretik dan inflamasi sintesis yang beredar dalam masyarakat terdiri atas antiinflamasi golongan steroid (AIS) dan nonsteroid (AINS) yang bekerja dengan mekanisme menghambat ekspresi COX-2. Obat ini telah diteliti beresiko terhadap kesehatan seperti asma, kerusakan hati, tukak lambung, kerusakan ginjal, bronkopasme, kelainan jantung, agranulositosis, dan lainnya. Konsekuensi dampak buruk ini menyebabkan masyarakat lebih meminati pengobatan berbahan alam dengan fungsi yang sama, aman, rendah efek samping serta memiliki kemampuan preventif dan kuratif dalam menyembuhkan penyakit.

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan penggunaan obat tradisional seperti herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit terutama penyakit kronis [4]. Kementerian Kesehatan RI juga mendorong masyarakat untuk menjadikan bahan herbal dalam meningkatkan pelayanan kesehatan dan perekonomian bangsa [5]. Oleh karena itu, pencarian bahan herbal yang aman dengan aktivitas antiinflamasi dan antipiretik sangat perlu terus dikembangkan dan harus menjadi pusat perhatian masyarakat.

Indonesia sebagai salah satu Negara megadiversitas memiliki kekayaan alam yang melimpah dan beragam sehingga eksplorasi bahan obat terutama dari tumbuhan terus berkembang. Salah satu sumber alam yang diduga dapat dimanfaatkan untuk pengobatan inflamasi dan demam adalah bajakah tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk). Potensi yang dimiliki bajakah tampala belum banyak diketahui oleh masyarakat. Di Indonesia khususnya Kalimantan Tengah, bajakah dikenal sebagai obat tradisional dengan cara meminum air rebusan batangnya. Salah satu hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit dan kayu bajakah memiliki bioktivitas sebagai antikanker [6]. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa salep yang terbuat dari ekstrak etanol batang bajakah tampala memiliki efektivitas yang baik terhadap penyembuhan luka sayat pada mencit putih jantan [7].



Hasil uji skrining fitokimia terhadap kandungan utama bajakah adalah flavonoid, fenolik, saponin, tannin, steroid dan terpenoid [6, 8]. Flavonoid menginduksi peningkatan interleukin-2 yang berperan dalam proliferasi sel T dan merangsang sel fagosit makrofag melakukan respon fagositosis [9]. Selain itu, flavonoid mampu menghambat aktivitas enzim COX-2 dan lipooksigenase secara langsung sehingga pelepasan dan konversi asam arakidonat untuk biosintesis prostaglandin dan leukotrien menjadi terhambat [10]. Sementara itu, senyawa fenolik bertindak sebagai antioksidan, anti-penuaan, anti-inflamasi, dan menghambat aktivitas proliferasi sel [11]. Sedangkan senyawa saponin memicu sistem imunitas dan antibodi bekerja lebih efisien, menurunkan frekuensi demam, flu, serta antimikroorganisme [12, 13]. Kandungan Saponin dan tannin diketahui dapat merangsang terjadinya angiogenesis yang merupakan salah satu bagian dalam proses penyembuhan luka [14, 15, 16]. Senyawa terpenoid berfungsi sebagai antivirus, antifungi, dan antitumor.

Berdasarkan kandungan senyawa metabolit sekunder yang dikandungnya, diperkirakan bajakah tampala memiliki aktivitas antiinflamasi dan antipiretik sehingga dapat dimanfaatkan sebagai obat dalam menurunkan inflamasi dan demam. Pada penelitian ini digunakan agen karagenan untuk menginduksi edema dan migrasi leukosit. Karagenan merupakan senyawa polisakarida yang responsif terhadap obat antiinflamasi. Induksi karagenan memicu pelepasan histamin, serotonin, dan bradikinin pada fase awal dan prostaglandin pada fase akhir inflamasi. Sementara itu, untuk menginduksi demam pada mencit digunakan ragi roti. Injeksi ragi roti dapat merangsang IL-1, IL-6, TNF- α untuk memengaruhi organ termoregulasi sentral atau hipotalamus sehingga menyebabkan demam [17].

Berdasarkan survei literatur yang relevan, belum ada data ilmiah yang meneliti tentang efek aktivitas antiinflamasi dan antipiretik ekstrak bajakah tampala yang diinduksi karagenan dan ragi roti pada mencit. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mempelajari efek pemberian ekstrak batang bajakah tampala pada mencit yang mengalami inflamasi dan demam. Respon inflamasi pada mencit dapat dilihat dari luas edema serta jumlah leukosit setelah dilakukan induksi karagenan. Sedangkan untuk mengetahui efek antipiretik pada mencit dapat diketahui dari suhu rektal setelah diinduksi ragi roti. Tujuan umum dari penelitian ini mengetahui efek antiinflamasi dan antipiretik ekstrak batang bajakah (*Spatholobus littoralis* Hassk) terhadap luas edema, jumlah leukosit, dan suhu rektal mencit (*Mus musculus* L.).

Material dan Metode

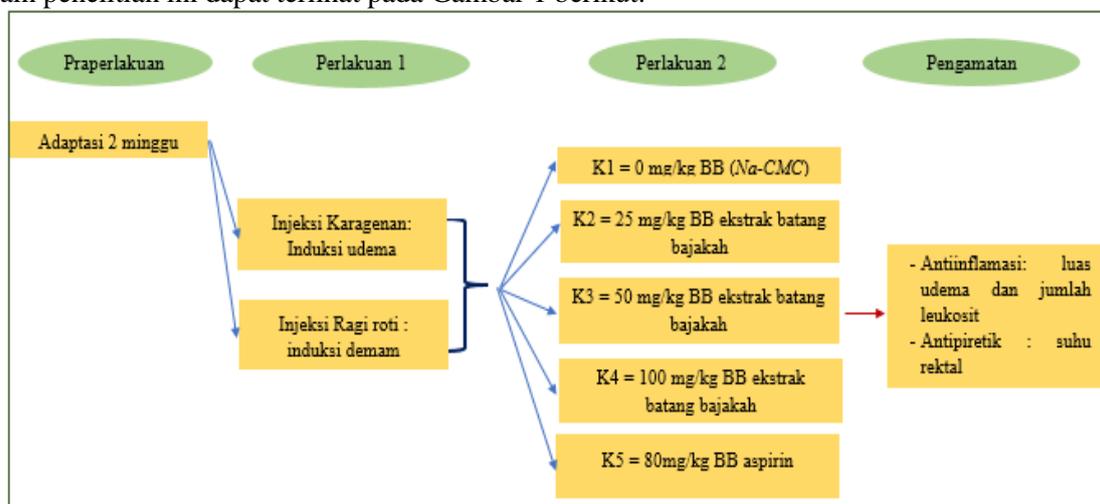
Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan yaitu batang bajakah tampala, etanol 70%, NaCl 0.9%, karagenan 1%, ragi roti merk X, larutan Turk, *aquadest*, pakan, air minum, serbuk kayu, tisu, sarung tangan, dan mencit jantan berat 25-35 gram. Sedangkan alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang mencit, botol minum, jarum *gavage* (sonde lambung), timbangan, spuit 1 mL, gelas ukur, spatula *stainless*, Erlemeyer 100 ml, *waterbath*, kaca objek, kaca penutup, mikroskop, jangka sorong, thermometer, kamera, lumpang dan alu.

Metode

Desain penelitian yang digunakan adalah eksperimental total dengan rancangan faktorial acak lengkap (RAL), yaitu 5 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan yang diberikan terdiri atas perlakuan utama (induksi edema dengan karagenan 1%, induksi demam dengan ragi roti) dan perlakuan kedua yaitu injeksi ekstrak batang bajakah (EBB) dosis 0 atau NaCl (K1 = kontrol negatif), 25 mg/kg (K2), 50

mg/kg (K3), dan 100 mg/kg BB (K4) dan 80 mg/kg aspirin (K5 = kontrol positif) [20]. Lima kelompok mencit pertama diinjeksi dengan karagenan 1% untuk menginduksi inflamasi, dan lima kelompok mencit kedua diinjeksi ragi roti untuk menginduksi pireksia pada hari ke-1 pasca masa adaptasi. 30 menit setelah induksi karagenan 1% dan ragi roti atau telah mengalami edema dan demam, mencit kemudian diberikan pengobatan dengan EBB dan aspirin yang diinjeksikan secara oral sesuai dosis. Desain penelitian ini dapat terlihat pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Desain penelitian efek antiinflamasi dan antipiretik ekstrak batang bajakah

Cara Kerja

1. Persiapan dan pembuatan ekstrak batang bajakah

Pembuatan EBB dimulai dengan mendatangkan batang bajakah dari distributor obat herbal di Provinsi Kalimantan Tengah yang telah bersertifikat. Batang bajakah sebanyak 1000 gram dicuci bersih, dipotong kecil, dan dikeringkan dibawah sinar matahari atau di oven pada suhu 50°C. Batang bajakah kemudian digerus halus dan disaring sehingga didapatkan simplisianya. Serbuk simplisia diekstraksi secara maserasi dengan merendam 500 gram simplisia dalam 1500 mL etanol 70% selama 3 hari. Larutan disaring sehingga diperoleh filtrat yang kemudian diuapkan dan dipekatkan dengan *waterbath* suhu 50°C. EBB yang berwarna gelap ditimbang untuk dihitung rendemen ekstraknya [8].

2. Uji fitokimia ekstrak batang bajakah

Uji fitokimia dilakukan pada EBB yang sudah didapatkan dengan prinsip uji warna. Kandungan alkaloid terdeteksi jika membentuk warna merah jingga dengan pereaksi Dragendorf. Flavonoid terdeteksi jika berwarna merah, kuning atau jingga saat direaksikan dengan NaOH, H₂SO₄ pekat, dan serbuk Mg-HCl pekat. Saponin terdeteksi jika terbentuk buih atau busa ketika dilarutkan dalam *aquadest* panas dan dihomogenkan. Terpenoid terdeteksi jika berwarna merah ketika direaksikan dengan kloroform dan H₂SO₄ pekat. Tannin terdeteksi jika saat diteteskan 5 tetes FeCl₃ 1% berubah warna menjadi biru tua atau hitam kehijauan. Fenolik terdeteksi jika terbentuk warna hijau atau kebiruan saat dilarutkan dalam methanol yang ditambahkan FeCl₃ 5% dan dihomogenkan [6]. EBB kemudian disimpan dalam lemari pendingin pada suhu 4-5°C sebelum diberikan ke mencit. EBB diencerkan dengan NaCl 100 ml setiap diberikan kepada mencit.

3. Persiapan hewan percobaan

Persiapan hewan percobaan diawali dengan memilih mencit berjenis kelamin jantan, sehat, berumur 13-14 minggu, dan berbobot 30-35 gr sebanyak 20 ekor. Mencit yang digunakan sudah berstandar sebagai hewan uji Farmakologi dari Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor (IPB). Mencit diadaptasikan selama 2 minggu sebelum perlakuan dengan memelihara dalam kandang semi



plastik ukuran 30 cm x 45 cm x 20 cm, tertutup kawat, dan beralas sekam kayu. Setiap kandang diisi 3 ekor mencit yang dibatasi dengan sekat, suhu lingkungan diatur berkisar 23-27°C dan pencahayaannya 06.00-18.00 WIB terang serta 18.00-06.00 WIB gelap. Pakan berupa *pellet* khusus yang diberikan 6 gr/ekor/hari dan air minum diberikan secara *ad libitum*.

4. Pengujian efek antiinflamasi ekstrak batang bajakah

Pengujian efek antiinflamasi EBB dilakukan dengan induksi karagenan 1% pada telapak kaki kiri mencit. Mencit dipuasakan selama 18 jam sebelum perlakuan namun tetap diberi air minum secara *ad libitum*. Mencit dikelompokkan, diberi tanda pada kaki bagian kirinya dan diukur panjang serta lebarnya menggunakan jangka sorong. Mencit kemudian diinduksi dengan karagenan 1% sebanyak 0.1 ml secara intramuskular. Setelah 30 menit induksi karagenan 1%, dilakukan pengamatan terhadap luas edema yang terbentuk pada kaki kiri mencit serta dilanjutkan dengan injeksi EBB dan aspirin secara oral sesuai dengan dosis yang telah ditetapkan. Data luas edema yang diperoleh dicatat sebagai luas normal kaki mencit awal (L_0). Pengukuran luas edema kaki mencit juga dilakukan setelah 4 jam pasca injeksi oral EBB dan aspirin. Data luas edema yang diperoleh dicatat sebagai luas akhir (L_t). Persentase luas edema (radang) dan inhibisi radang dihitung dengan formula:

$$\text{Luas edema (radang)} = \frac{L_t - L_0}{L_0} \times 100\%$$

Keterangan:

L_t = Luas setelah induksi karagenan dan injeksi EBB

L_0 = Luas setelah induksi karagenan dan sebelum injeksi EBB

$$\% \text{ inhibisi radang} = \frac{a - b}{a} \times 100\%$$

Keterangan:

a = Persen radang rata-rata kelompok kontrol

b = Persen radang rata-rata kelompok perlakuan

Sementara itu, pengamatan jumlah leukosit mencit dilakukan dengan mengambil darah pada bagian ekornya setelah induksi karagenan 1% dan injeksi EBB. Spesimen darah yang berhasil dikoleksi kemudian diteteskan beberapa tetes di atas kaca objek. Darah kemudian disedot menggunakan pipet hemositometer, dicampurkan dengan pengencer larutan Turk, dan dihomogenkan selama 3 menit. Darah yang sudah homogen dibuang sebanyak 3 tetes, 1-2 tetes selanjutnya diteteskan pada pinggir kamar hitung. Sel darah putih dihitung pada 4 sudut kamar hitung menggunakan *tally counter*. Pengamatan dilakukan dengan menghitung jumlah sel leukosit menggunakan mikroskop perbesaran 100X 4 lapang pandang. Jumlah darah yang didapatkan dinyatakan dalam sel/mm².

5. Pengujian efek antipiretik ekstrak batang bajakah

Pengujian efek antipiretik EBB dilakukan dengan menginduksikan 2,5 mg/kg ragi roti secara intramuskular bagian paha mencit. Sebelum diinjeksikan ragi roti, mencit juga dipuasakan selama 18 jam. 30 menit kemudian mencit diinjeksi EBB dan aspirin secara oral sesuai dengan dosis. Pengamatan demam dilakukan dengan mengukur suhu rektal satu jam sebelum injeksi ragi roti, 30 menit setelah injeksi ragi roti (T_0), dan 4 jam pasca injeksi oral EBB dan aspirin (T_t). Pengecekan suhu rektal dilakukan dengan memasukan thermometer digital 1.5 cm ke dalam rektal.

Analisis Data

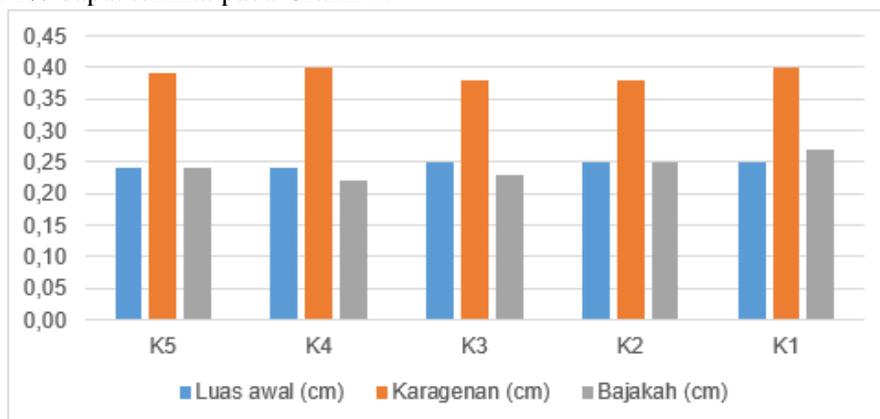
Data luas edema, jumlah leukosit, dan suhu rektal mencit dianalisis menggunakan analisis varian (ANOVA) pada taraf 1%. Perbedaan hasil uji ANOVA dilanjutkan untuk dianalisis dengan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) taraf 1%. Data diolah menggunakan *software* SPSS Versi 27.

Hasil dan Diskusi

Hasil Penelitian

1. Uji efek antiinflamasi ekstrak batang bajakah

Hasil pengamatan terhadap efek antiinflamasi EBB diamati pada luas edema dan jumlah leukosit mencit yang sudah diinduksi mengalami peradangan menggunakan karagenan 1%. Hasil penelitian terkait efek antiinflamasi EBB terhadap luas edema yang terjadi setelah diinduksi karagenan 1% dapat terlihat pada Grafik 1.



Grafik 1. Efek antiinflamasi EBB (K1 = 0 mg/kg (NaCl), K2 = 25 mg/kg, K3 = 50 mg/kg, dan K4 = 100 mg/kg) serta aspirin (K5 = 80 mg/kg) terhadap luas edema telapak kaki mencit (Sumber: data primer excel, 2021)

Grafik 1 menunjukkan bahwa rata-rata luas telapak kaki mencit yang sudah ditandai sebelum diinduksi dengan karagenan 1% adalah 0.24-0.25 cm. Namun setelah diinduksi, luas telapak kaki mencit meningkat menjadi 0.38-0.40 cm. Peningkatan luas permukaan kaki mencit ini terjadi karena karagenan 1% menyebabkan terjadinya peradangan (edema) pada daerah tersebut. Pengobatan dengan injeksi oral EBB dan aspirin mampu menurunkan luas edema telapak kaki mencit. Pada kelompok yang diberi pengobatan EBB dosis 0 mg/kg (diberikan NaCl = K1) hanya mampu menurunkan luas edema dari 0.40 cm menjadi 0.27 cm dengan luas permukaan kaki awalnya 0.25 cm, dosis 25 mg/kg (K2) menurunkan luas edema dari 0.38 cm menjadi 0.25 cm dengan luas permukaan kaki awalnya 0.25 cm, dosis 50 mg/kg (K3) menurunkan luas edema dari 0.38 cm menjadi 0.23 cm dengan luas permukaan kaki awalnya 0.25 cm, dan dosis 100 mg/kg (K4) menurunkan luas edema dari 0.40 cm menjadi 0.22 cm dengan luas permukaan kaki awalnya 0.24 cm. Sementara itu, dosis aspirin 80 mg/kg (K5) menurunkan luas edema dari 0.39 cm menjadi 0.24 cm dengan luas permukaan kaki awalnya 0.24 cm.

Pada Grafik 1 terlihat bahwa dosis EBB yang paling baik dalam menyembuhkan edema pada telapak kaki mencit adalah 25 mg/kg. Hal ini dibuktikan setelah 4 jam pemberian EBB pada mencit dapat mengembalikan luas permukaan telapak kaki yang mengalami edema ke luas permukaan awal (0.25 cm). Efek antiinflamasi EBB ini tidak berbeda nyata dengan pengobatan aspirin 80 mg/kg yang mampu mengembalikan luas permukaan telapak kaki mencit yang diinduksi mengalami peradangan ke luas permukaan awal (0.24 cm). Sementara itu, efek antiinflamasi EBB terhadap persentase radang dan inhibisi radang setelah 4 jam pasca penyuntikan karagenan 1% dapat terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Efek antiinflamasi EBB terhadap % radang dan inhibisi radang

Kelompok	% radang	% inhibisi radang
K1	48.15	0.00
K2	81.82	69.93



K3	85.22	76.99
K4	52.00	7.99
K5	62.50	29.80

Keterangan: K1 = 0 mg/kg, K2 = 25 mg/kg, K3 = 50 mg/kg, K4 = 100 mg/kg, dan K5 = 80 mg/kg aspirin (Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa penurunan persen radang paling tinggi (85.22%) terjadi ketika diberikan EBB dengan dosis 50 mg/kg. Sementara itu, pemberian EBB dengan dosis 100 mg/kg menurunkan persen radang 52.00%, dosis 25 mg/kg menurunkan persentase radang sekitar 81.82 %, dosis 0 mg/kg menurunkan peradangan sekitar 48.15% dan dengan aspirin 80 mg/kg menurunkan peradangan sekitar 62.50%. Tabel 1 juga menyajikan persen (%) inhibisi radang yaitu daya antiinflamasi atau kemampuan suatu agen atau obat yang diberikan dalam mengurangi atau menghambat peradangan yang terjadi pada suatu jaringan. Berdasarkan Tabel 1, EBB dosis 50 mg/kg memiliki kemampuan dalam menghambat atau mengurangi peradangan sekitar 76.99 %, dosis 25 mg/kg sekitar 69.93%, dan dosis 100 mg/kg sekitar 7.99%, serta aspirin 80 mg/kg sekitar 29.80%. Hasil uji ANOVA efek antiinflamasi EBB terhadap luas edema telapak kaki mencit dapat terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Hasil uji ANOVA efek antiinflamasi EBB terhadap luas edema

Parameter	F hitung	Signifikansi	$\alpha = 1 \%$
Luas edema	0.441	0.007	0.01

(Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Berdasarkan olah data statistik ANOVA pada data luas edema, terlihat nilai signifikansi yang didapatkan (0.007) lebih kecil dari pada nilai alfa ($\alpha = 0.01$). Hal ini menunjukkan bahwa EBB yang diberikan pada mencit yang mengalami peradangan berpengaruh nyata terhadap edema yang terbentuk. Oleh karena itu, data luas edema dilakukan uji lanjut dengan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT).

Tabel 3 Hasil uji DMRT efek antiinflamasi EBB terhadap luas edema

Kelompok	% radang
K1	48.15 ^a
K2	81.82 ^b
K3	85.22 ^b
K4	52.00 ^a
K5	62.50 ^a

Keterangan: K1 = 0 mg/kg, K2 = 25 mg/kg, K3 = 50 mg/kg, K4 = 100 mg/kg, dan K5 = 80 mg/kg aspirin, notasi (a, b, dan c) menunjukkan perbedaan nyata pada uji DMRT 1% (Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Berdasarkan uji DMRT pada data Tabel 3, terlihat bahwa perlakuan dosis EBB yang paling efektif dan berbeda nyata dalam mengurangi peradangan pada telapak kaki mencit adalah 25 mg/kg. Pemberian aspirin 80 mg/kg memberikan pengaruh yang tidak berbeda nyata dengan kelompok yang diberikan EBB 100 mg/kg dan NaCl 0.9%. Sementara itu, efek antiinflamasi EBB terhadap jumlah leukosit pada mencit yang diinduksi mengalami peradangan dapat terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4 Efek antiinflamasi EBB terhadap jumlah leukosit mencit

Kelompok	Jumlah leukosit (sel/mm ²)
K1	3400.00
K2	12525.00
K3	9200.00



K4	4633.33
K5	9516.67

Keterangan: K1 = 0 mg/kg, K2 = 25 mg/kg, K3 = 50 mg/kg, K4 = 100 mg/kg, dan K5 = 80 mg/kg aspirin (Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Berdasarkan pada Tabel 4, terlihat bahwa efek antiinflamasi EBB mampu menurunkan jumlah leukosit mencit yang diinduksi mengalami peradangan ke angka normal. Rata-rata jumlah leukosit yang dihasilkan oleh mencit pasca diinduksi karagenan 1% dan diobati dengan EBB serta aspirin adalah 9.516.67 sel/mm² pada kelompok 5 (aspirin dosis 80 mg/kg), 4.633.33 sel/mm² pada kelompok 4 (EBB 100 mg/kg), 9.200 sel/mm² pada kelompok 3 (EBB 50 mg/kg), 12.525 sel/mm² pada kelompok 2 (EBB 25 mg/kg), dan 3.400 sel/mm² pada kelompok 1 (EBB 0 mg/kg atau NaCl). Pemberian EBB dosis 100 mg/kg dan 0 mg/kg menurunkan jumlah leukosit mencit sampai dibawah jumlah normalnya sehingga dapat membahayakan kesehatan mencit. Oleh karena itu, dosis yang paling efektif dalam menurunkan jumlah leukosit dan masih berada dalam jumlah normal adalah EBB dosis 25 mg/kg. Uji ANOVA terhadap jumlah leukosit yang dihasilkan oleh mencit yang sudah diinduksi mengalami peradangan dapat terlihat pada Tabel 5.

Tabel 5 Uji ANOVA efek antiinflamasi EBB terhadap jumlah leukosit

Parameter	F hitung	Signifikansi	$\alpha = 1\%$
Jumlah leukosit	89.46	0.0000	0.01

(Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Olah data statistik ANOVA pada data jumlah leukosit mencit yang diinduksi mengalami peradangan menunjukkan bahwa nilai signifikansi yang didapatkan (0.0000) lebih kecil dari pada nilai alfa ($\alpha = 0.01$). Hal ini menunjukkan bahwa EBB yang diberikan pada mencit yang mengalami peradangan berpengaruh nyata terhadap jumlah leukosit yang diproduksi. Oleh karena itu, data jumlah leukosit dilanjutkan untuk diuji menggunakan DMRT (Tabel 6).

Tabel 6 Uji DMRT jumlah leukosit mencit setelah pemberian EBB

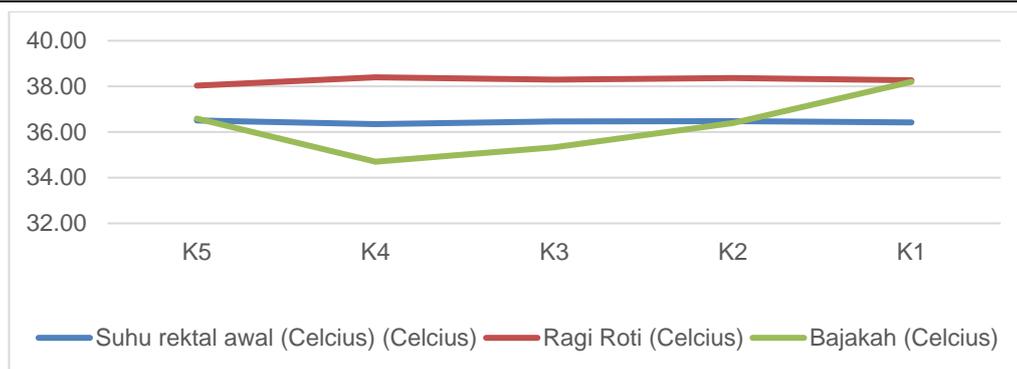
Kelompok	Jumlah leukosit (sel/mm ²)
K1	3400.00 ^a
K2	12525.00 ^b
K3	9200.00 ^b
K4	4633.33 ^a
K5	9516.67 ^b

Keterangan: K1 = 0 mg/kg, K2 = 25 mg/kg, K3 = 50 mg/kg, K4 = 100 mg/kg, dan K5 = 80 mg/kg aspirin, notasi (a, b, dan c) menunjukkan perbedaan nyata pada uji DMRT 1% (Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Hasil uji DMRT terhadap jumlah leukosit mencit yang sudah mengalami peradangan dan diobati dengan pemberian EBB dapat terlihat pada Tabel 6. Dosis EBB 25 mg/kg sama efektifnya dengan EBB 50 mg/kg dan aspirin 80 mg/kg dalam menurunkan jumlah leukosit mencit. Sementara itu, EBB dosis 100 mg/kg mampu menurunkan jumlah leukosit mencit namun tidak signifikan. Pemberian pengobatan EBB dosis 100 mg/kg menunjukkan jumlah leukosit mencit yang tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol.

2. Uji Efek Antipiretik Ekstrak Batang Bajakah

Efek antipiretik dari ekstrak batang bajakah dapat terlihat pada Grafik 2 berikut ini.



Grafik 2 Efek antipiretik EBB (K1 = 0 mg/kg, K2 = 25 mg/kg, K3 = 50 mg/kg, dan K4 = 100 mg/kg) serta aspirin (K5 = 80 mg/kg) terhadap suhu rektal mencit (Sumber: data primer excel, 2021)

Suhu rektal mencit awal rata-rata sebelum diinduksi ragi roti dan injeksi oral EBB adalah 36.44 °C. Suhu rektal mencit meningkat menjadi berkisar 38.03-38.40 °C setelah 2 jam diinduksi ragi roti. Pengobatan oral EBB dan aspirin mampu menurunkan suhu rektal mencit menjadi 34.70-36.59 °C. Pemberian EBB dosis 25 mg/kg memberikan hasil yang tidak berbeda nyata dengan aspirin 80 mg/kg dalam menurunkan suhu rektal mencit. Hasil uji ANOVA terhadap suhu rektal yang dihasilkan oleh mencit pasca diobati EBB dan aspirin dapat terlihat pada Tabel 7 berikut ini.

Tabel 7 Uji ANOVA efek antipiretik EBB terhadap suhu rektal mencit

Parameter	F hitung	Signifikansi	$\alpha = 1\%$
Suhu rektal	39.77	0.0000	0.01

(Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Olah data statistik ANOVA pada data suhu rektal mencit yang diinduksi mengalami pireksia (demam) menunjukkan bahwa nilai signifikansi yang didapatkan (0.0000) lebih kecil dari pada nilai alfa ($\alpha = 0.01$). Hal ini menunjukkan bahwa EBB yang diberikan pada mencit yang diinduksi mengalami pireksia berpengaruh nyata terhadap suhu rektalnya. Oleh karena itu, data suhu rektal mencit dilanjutkan untuk diuji menggunakan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT).

Tabel 8 Uji DMRT suhu rektal mencit setelah diinduksi ragi roti dan diobati EBB

Kelompok	Suhu rektal (°C)
K1	38.20 ^a
K2	36.39 ^b
K3	35.38 ^c
K4	34.73 ^c
K5	36.59 ^b

Keterangan: K1 = 0 mg/kg, K2 = 25 mg/kg, K3 = 50 mg/kg, K4 = 100 mg/kg, dan K5 = 80 mg/kg aspirin, notasi (a, b, dan c) menunjukkan perbedaan nyata pada uji DMRT 1% (Sumber: data primer SPSS 27, 2021)

Uji DMRT terhadap suhu rektal dapat terlihat pada Tabel 8. Berdasarkan uji DMRT pada suhu rektal mencit yang mengalami pireksia dan diobati dengan EBB serta aspirin terlihat bahwa dosis EBB 25 mg/kg adalah paling efektif dalam mengobati pireksia yang dibuktikan dengan penurunan suhu rektal paling tinggi dan masih berada dalam ambang batas normal suhu tubuh mencit. Efek ini tidak berbeda nyata dengan pemberian pengobatan aspirin 80 mg/kg. Sementara itu, pada EBB dosis 50 mg/kg dan 100 mg/kg mampu menurunkan suhu rektal mencit namun suhunya menjadi lebih rendah dari suhu tubuh normal yaitu 35.33-34.70 °C. Sedangkan pemberian NaCl pada kelompok



kontrol tidak mampu menurunkan demam pada mencit yang dibuktikan dengan suhu rektalnya tetap tinggi yaitu 38.20 °C.

Pembahasan

1. Uji efek antiinflamasi ekstrak batang bajakah

Uji efek antiinflamasi EBB diamati pada pembentukan luas edema pada telapak kaki mencit dan jumlah leukositnya. Efek antiinflamasi EBB diobservasi dengan memberikan peradangan pada mencit menggunakan agen karagenan 1%. Hasil pengamatan efek antiinflamasi EBB terhadap luas edema dapat terlihat pada Grafik 1 dan Tabel 1. Sementara itu, hasil pengamatan terhadap jumlah leukosit mencit pasca injeksi karagenan 1% dan diberi pengobatan EBB dapat terlihat pada Tabel 4. Berdasarkan data yang telah didapatkan dan dianalisis statistik, terlihat bahwa pemberian EBB dapat menurunkan peradangan yang terjadi pada mencit yang ditunjukkan dengan pengurangan luas edema dan jumlah leukositnya. Hasil uji lanjut DMRT menunjukkan dosis terbaik EBB yang paling efektif dalam mengobati peradangan adalah 25 mg/kg. Pengamatan yang dilakukan pada telapak kaki mencit menunjukkan edema terbentuk maksimal pada jam ke 4 pasca penyuntikan karagenan 1%. Hal ini karena puncak fase peradangan terjadi pada jam ke 3-4 setelah injeksi karagenan. Pada 1-2 jam pertama setelah injeksi karagenan, data luas edema yang terbentuk masih belum baik karena saat ini hanya terjadi fase trauma dengan dilepaskannya histamine dan serotonin [21].

Luas edema yang terbentuk pada telapak kaki mencit menurun setelah 2 jam pemberian injeksi EBB. Kandungan metabolit sekunder EBB diduga memiliki efek antiinflamasi yang baik seperti terlihat pada data di Tabel 1. Berdasarkan uji fitokimia, EBB mengandung senyawa flavonoid, saponin, steroid, terpenoid, tannin, dan fenol [8]. Zat flavonoid, tannin, saponin, dan terpenoid memiliki efek antiinflamasi [22]. Flavonoid bekerja sebagai agen antiinflamasi yang menurunkan pembentukan edema melalui mekanisme hambatan pada fungsi kerja enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX) [23]. Normalnya, saat edema terjadi kerusakan membran sel pada jaringan sekitar yang menyebabkan enzim fosfolipase diaktifkan untuk mengubah komponen fosfolipid membran menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat ini dikonversi oleh enzim COX menjadi prostaglandin, sementara itu enzim LOX mengkonversi asam arakidonat menjadi leukotrien [24]. Prostaglandin dan leukotrien merupakan mediator untuk terjadinya inflamasi. Adanya zat flavonoid menghambat kerja enzim COX dan LOX karena cincin benzopiron yang dimilikinya dapat berikatan dengan enzim COX dan LOX [25]. Hal ini menyebabkan aktivitas enzim COX dan LOX menjadi inaktif saat inflamasi sehingga tidak terjadi konversi asam arakidonat menjadi mediator inflamasi. Selain itu, zat flavonoid mampu melindungi lipid pada membran sel dari reduksi yang dapat menyebabkan ketidakstabilan membran.

Pada saat terjadi inflamasi, sel neutrophil, monosit dan makrofag memproduksi oksidan sehingga terjadi peningkatan radikal bebas pada jaringan tersebut. Hasil penelitian membuktikan bahwa EBB dapat menurunkan oksigen reaktif spesies (ROS) terutama ion OH dan superoksida [26]. Hal ini diduga karena keberadaan zat tannin dalam EBB dapat menghambat produksi oksidan. Lebih lanjut, zat tannin dapat menghambat radikal bebas asam hipoklorit (HOCl) dan oksigen hidroksida (OH) [27]. Selain itu, zat tannin dan saponin dapat menghambat pembentukan eksudat dan permeabilitas membran [28]. Sementara itu, zat steroid dalam EBB diperkirakan dapat menghambat kerja enzim fosfolipase dan menjaga kestabilan membran organel sel lisosom sehingga tidak terjadi pelepasan mediator inflamasi. Senyawa antiinflamasi lainnya dalam EBB diduga bermanfaat untuk meredakan inflamasi adalah terpenoid dan fenol. Penelitian lain menemukan bahwa zat terpenoid yang terdapat dalam ekstrak kulit batang tenggulung mampu menghambat inflamasi pada edema kaki tikus yang diinduksi karagenan [24]. Sementara itu, senyawa fenol diketahui dapat menangkap senyawa radikal bebas yang dihasilkan dari jaringan yang rusak saat terjadi inflamasi sehingga pemecahan fosfolipid membran menjadi asam arakidonat dapat dicegah.

Keefektifan suatu zat yang berfungsi sebagai antiinflamasi dapat dilihat dari persen (%) inhibisi atau kemampuan dari zat tersebut dalam menghambat atau mengurangi proses radang yang



sedang terjadi. Suatu bahan uji dikatakan memiliki daya antiinflamasi jika pembengkakan atau edema yang terjadi dapat berkurang mencapai 50% atau lebih pada hewan percobaan [29]. Berdasarkan uji lanjut DMRT, EBB memiliki % inhibisi radang terbaik pada dosis 25 mg/kg yaitu sekitar 69,93%. Hal ini menunjukkan bahwa EBB memiliki kemampuan yang baik sebagai zat yang dapat menurunkan inflamasi.

Selain dari luas edema, uji efek antiinflamasi juga dilihat dari jumlah leukosit pada mencit yang mengalami peradangan setelah pemberian EBB. Jumlah leukosit mencit pasca injeksi karagenan 1% dan diberi pengobatan EBB pada Tabel 4 menunjukkan jumlah yang masih berkategori normal dibandingkan kontrol. Jumlah leukosit normal pada mencit adalah 6.000-12.600 sel/mm² 30. Perlakuan yang efektif dalam mempertahankan jumlah leukosit mencit dalam taraf normal adalah EBB dosis 25 mg/kg dan 50 mg/kg serta aspirin 80 mg/kg. Namun berdasarkan uji DMRT, dosis EBB terbaik dan efektif dalam menurunkan dan mempertahankan jumlah leukosit pada taraf normal walaupun sedang terjadi inflamasi adalah 25 mg/kg. Pada saat terjadi inflamasi, jumlah leukosit meningkat di atas normal dan bermigrasi ke daerah peradangan khususnya sel-sel fagositosis seperti neutrophil, monosit dan makrofag. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan pencernaan sel-sel yang rusak saat terjadi peradangan. Pada penelitian ini, jumlah leukosit mencit tetap berada pada kisaran normal pada dosis 25 mg/kg dan 50 mg/kg karena adanya kandungan flavonoid dalam EBB menyebabkan immobilitas sel leukosit. Secara normal, leukosit bergerak bebas disepanjang endotel vascular [21]. Immobilitas leukosit akibat flavonoid mengakibatkan penurunan adhesinya ke endotel. Oleh karena itu jumlah leukosit yang meningkat pada saat terjadi inflamasi menurun kembali ke taraf normal setelah pemberian EBB.

2. Uji efek antipiretik ekstrak batang bajakah

Uji efek antipiretik EBB dilakukan dengan menginduksi demam pada mencit menggunakan agen ragi roti. Hasil penelitian terhadap suhu rektal mencit setelah diinjeksi ragi roti dan diberikan pengobatan EBB dapat terlihat pada Grafik 2. Dosis terbaik yang dapat mengobati demam pasca 4 jam injeksi ragi roti adalah 25 mg/kg. Hewan uji dapat dikatakan sudah mengalami demam jika terjadi peningkatan suhu sebesar 0,6^oC [31]. Pada penelitian ini, penurunan suhu rektal mencit berkisar 1,98-3,70^oC. Penurunan suhu rektal terbaik pada mencit yang diberikan dosis EBB 25 mg/kg yaitu sekitar 3,70^oC. Penurunan demam pada mencit yang diinjeksi ragi roti setelah diberikan pengobatan EBB diduga dapat terjadi karena adanya penghambatan aktivitas enzim COX dan LOX sehingga mediator prostaglandin tidak terbentuk. Prostaglandin merupakan salah satu zat penyebab peningkatan suhu tubuh [32]. Hambatan produksi prostaglandin oleh flavonoid ini menyebabkan penurunan suhu rektal mencit kembali pada suhu normal. Pemberian pengobatan EBB pada dosis 100 mg/kg mengakibatkan penurunan suhu rektal dibawah normal yaitu 34,73^oC atau mencit mengalami hipotermi yang ditandai dengan mencit menggigil dan tidak banyak melakukan pergerakan. Hal ini diduga dosis EBB yang diberikan terlalu tinggi sehingga menyebabkan keracunan pada mencit.

Penggunaan obat perbandingan antiinflamasi sekaligus berdaya antipiretik berupa aspirin dilakukan untuk menguji keefektifan zat yang sedang diuji dengan zat obat yang sudah umum digunakan masyarakat secara luas. Aspirin telah diteliti dapat berfungsi sebagai obat antiinflamasi karena dapat menurunkan influs neutrophil dan mediator inflamasi (prostaglandin dan interleukin) di sekitar jaringan paru-paru tikus yang rusak akibat paparan asap rokok [18]. Aspirin juga telah dilaporkan dapat menurunkan demam [19]. Dosis EBB yang rendah digunakan pada penelitian ini menunjukkan efek yang tidak berbeda nyata dalam mengatasi peradangan dan demam.

Kesimpulan

Ekstrak batang bajakah (EBB) memiliki efek antiinflamasi yang dibuktikan dengan penurunan luas edema dan penurunan jumlah leukosit ke taraf normal pasca injeksi karagenan 1%. EBB juga



memiliki efek antipiretik yang ditunjukkan dengan adanya penurunan suhu rektal pasca injeksi ragi roti. Dosis EBB yang paling efektif dalam menurunkan peradangan dan demam adalah 25 mg/kg. BB.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami sampaikan kepada LPPM STIKes Yatsi Tangerang yang telah mendanai penelitian ini dan seluruh civitas STIKes YATSI Tangerang yang telah memberikan dukungan dan memfasilitasi seluruh kegiatan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J.C. 2018. *Robbins Basic Pathology*. Elsevier. Philadepia. Hal. 165.
- [2] Yagi, A., Kabash, A., Mizuno, K., Moustafa, S.M., Khalifa, T.I. 2013. Radical Scavenging Glycoprotein Inhibiting Cyclooxygenase-2 and Thromboxane A2 Synthase from *Aloe vera* Gel. *PLANTA MED.* 1(69), 269-271.
- [3] Safari, V.Z, Kamau, J.K, Nthiga, P.M, Ngugi, M.P, Orinda G., Njagi, E.M. 2016. Antipyretic, Anti-inflammatory and Analgesic Activities of Aqueous Leaf Extract of *Aloe volkensii* in Albino Mice. *MED AROMAT PLANTS.* 5(3) 1-7. doi:10.4172/2167-0412.1000240. 2016.
- [4] World Health Organization (WHO). 2018. Traditional Drugs. Accessed on date 28 November 2020.
- [5] Keputusan Meteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 381/Menkes/SK/III/2007. 2020. Kebijakan Obat Tradisional Nasional. Accessed on date 28 November 2020.
- [6] Maulina. 2019. Uji Fitokimia Kadar Ekstrak Etanol Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk). *JURNAL ILMIAH MANUNTUNG*, 5(2), 167-173.
- [7] Saputera, M.M.A., Ayuhecaria. 2020. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Kadar Ekstrak Etanol Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk) terhadap Bakteri *Escherichia coli* Melalui Metode Sumuran. *JURNAL ILMIAH MANUNTUNG*, 5(2), 167-173.
- [8] Saputera, M.M.A., Ayuhecaria. 2020. Uji Efektivitas Ekstrak Etanolik Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk.) terhadap Waktu Penyembuhan Luka. *JURNAL ILMIAH IBNU SINA.* 3(2), 318-327.
- [9] Nugroho, Y.N. 2012. Efek Pemberian Kombinasi Buah Sirih (*Piper betle* L.), Daun Miyana (*Plectranthus scutellarioides* (L.) R. Br.), Madu dan Kuning Telur terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag. *MEDIA LITBANG KESEHATAN.* 22(1).1-10.
- [10] Zuhrotun, A. 2017. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.) Bentuk Bulat. *Tesis*. Universitas Padjadjaran. Bandung. Hal. 45.
- [11] Yuliani, Rachmadiarti, F., Dewi, S.K., Asri, M.T., Soegianto, A. 2019. Total Phenolic and Flavonoid Contents of *Elephantopus scaber* and *Ageratum conyzoides* (Asteraceae) Leaves Extracts from Various Altitude Habitats. *ECOLOGY, ENVIRONMENT AND CONSERVATION*, 25(7), 106–113.
- [12] Faradisa, M. 2010. Uji Efektifitas Antimikroba Senyawa Saponin dari Batang Belimbing Wuluh (*Avverrhoa bilimbi* Linn). *Skripsi*: Universitas Islam Negeri Malang. Malang. Hal. 68.
- [13] Noorlaili, M.A.S., Eka, K. 2019. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. *JURNAL AKADEMI FARMASI ISFI.* 5(3), 15-20.
- [14] Majewska, I., Gendaszewska-Darmach, E. 2011. Proangiogenic Activity of Plant Extracts in Accelerating Wound Healing - A New Face Of Old Phytomedicines. *ACTA BIOCHIMICA POLONICA*, 58(4), 449–460.
- [15] Li, K., Diao, Y., Zhang, H., Wang, S., Zhang, Z., Yu, B., Huang, S., Yang, H. 2011. Tannin Extracts from Immature Fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. Promote Cutaneous Wound Healing In Rats. *BMC COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE*, 11, 86. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-86>.



- [16] Morison, J. Moya. 2013. *A Colour Guide the Nursing Management of Wounds*. EGC: Jakarta. Hal. 187.
- [17] Son, Y., Park, H., Kwon, O., Jung, S. C., Shin, H., Lima, S. 2011. Antipyretic Effects of Acupuncture on the Lipopolysaccharide-induced Fever and Expression of Interleukin-6 and Interleukin-1b mRNAs in the Hypothalamus of Rats. *NEUROSCIENCE LETTERS*. 319 (2), 45–48.
- [18] Castro, P., Nasser, H., Abraha, A., Reis, L. C., Ric, C., Valenc, A., Rezende, D. C., Quintas, L. E.M., Cavalcante, M. C. M., Porto, L. V., Koatz, V.L.G. 2019. Aspirin and Indomethacin Reduce Lung Inflammation of Mice Exposed to Cigarette Smoke. *BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY*. 77(9). 1029-1039. Doi: 10.1016/j.bcp.2008.12.012.
- [19] Caimmi, S., Franceschini, F., Peroni, D., G., Bernardini, R. 2012. Le Reazioni Di Ipersensibilità Agli Antinfiammatori Non Steroidei. *RIVISTA DI IMMUNOLOGIA E ALLERGOLOGIA PEDIATRICA*. 1(4), 4-12.
- [20] Fu, Y.F, Jiang, L, Zhao, W, Xi-nan, M, qi-Huang, S, Yang, J, Lan-Chen, H. 2017. Immunomodulatory and Antioxidant Effects of Total Flavonoids of *Spatholobus suberectus* Dunn on PCV2 Infected Mice. *SCIENTIFIC REPORT*. 7(8676), 1-8. doi:10.1038/s41598-017-09340-9.
- [21] Uthia, R., Kardela, W., Transida, K., B. 2018. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* Lour. Merr) terhadap Kaki Tikus Putih Jantan. *JURNAL FARMASI*, 10(1), 25-32.
- [22] Asmilia, N., Sutriana, A., Azhari, M. 2019. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Malaka (*Phyllanthus emblica*) terhadap Differensial Leukosit pada Mencit Jantan. *JURNAL BIOLEUSER*, 3(3), 55-58.
- [23] Soemarie, Y., B. 2016. Uji Aktivitas Antiinflamasi Kuersetin Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *JURNAL ILMIAH IBNU SINA*, 1(2), 163-172.
- [24] Dewi, S., T. Wahyuni. 2018. Uji Efek Antiinflamasi Rebusan Daun Jambalang (*Syzygium cumini*) pada Mencit (*Mus musculus*). *MEDIA FARMASI* 14(1), 53-61.
- [25] Zaini, M., Biworo, A., Anwar, K. 2016. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Herba Lampasau (*Diplazium esculentum* Swart) terhadap Mencit Jantan yang Diinduksi Karagenan. *JURNAL PHARMASCIENCE*, 3(2), 119-130.
- [26] Novanty, V., Pangkahila, W., Dewi N.Y.A. 2021. Administration of Ethanol Extract of Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk) Stem Decreased Reactive Oxygen Species, Visceral Fat and Body Weight of Obese Rats. *NEUROLOGICO SPINALE JOURNAL*. 4(1), 32-36.
- [27] Audina, M., Yuliet, Khaerati K. 2018. Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Sumambu (*Hyptis capitata* Jacq) pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi dengan Karagenan. *BIOCELEBES*, 12(2), 17-23.
- [28] Amir, N., Ananda, D., Elvianti, N. 2019. Potensi Cangkang Sotong (*Sepia* sp.) sebagai Antiinflamasi pada Penderita Penyakit Asma. *JURNAL IPTEKS PSP*, 6(12), 207-213.
- [29] Aria, M., Verawati, Arel, A.M. 2015. Uji Efek Antiinflamasi Fraksi Daun Piladang (*Solenostemon scutellarioides* L.) terhadap Mencit Putih Betina. *SCIENTIA*, 5(2) 84-90. 2015.
- [30] Nugroho, R.A. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Bumi Aksara: Jakarta. Hal. 35.
- [31] Kalay, S., Bodhi W., Yamlean, P.V. 2014. Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Prasman (*Eupatorium triplinerve* Vahl) pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi vaksin DPT-HB. *Skripsi*. Program Studi Farmasi Universitas Sam Ratulangi: Manado.
- [32] Yuliani, N.N., Sambara, J., Setyarini, Y. 2016. Uji efek Antipiretik Ekstrak Etanol Kulit Batang Faloak (*Sterculia* sp.) pada Mencit Putih yang Diinduksi Vaksin DPT-HB. *JURNAL INFO KESEHATAN*, 14(2), 17-24.