

Efek Antiinflamasi Fraksi Daun Andong (*Cordyline Fruticosa L*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague Dawley*

The Antiinflammatory Effects of Andong Leaf Fraction (*Cordyline Fruticosa L*) on *Sprague Dawley* White Male Rats (*Rattus Norvegicus*)

Leni Wijaya¹, Irsan Saleh¹, Theodorus¹, Salni²

1. Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
2. Fakultas Matematika & Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya

Alamat Korespondensi: keyzhikeyzha@yahoo.com

Abstrak

Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik. Pengurangan peradangan atau respon inflamasi menggunakan obat golongan steroid dan *antiinflamasi non steroid* (AINS). Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efek antiinflamasi fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi metanol air dari ekstrak metanol daun andong (*Cordyline fruticosa L*) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi dengan karagenin 1%. Subyek penelitian adalah 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok I adalah plasebo yang diberi CMC 1%, kelompok 2 diberi fraksi n-heksan, kelompok 3 diberi fraksi etil asetat, kelompok 4 diberi fraksi metanol air masing-masing dengan dosis 200 mg/kgBB, dan kelompok 5 diberi Meloxicam sebagai kontrol positif. Parameter efek antiinflamasi berupa volume edema kaki tikus dan penghitungan jumlah neutrofil pada sediaan hapus darah tepi. Data penelitian dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 20. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi n-heksan daun andong mempunyai efek antiinflamasi lebih aktif atau kuat dibandingkan dengan fraksi etil asetat dan metanol air daun andong (*Cordyline fruticosa L*), tidak berbeda nyata dibandingkan Meloxicam pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*, fraksi n-heksan daun andong (*Cordyline fruticosa L*) mengandung golongan senyawa fenol dan steroid terpenoid yang diduga berperan dalam aktivitas antiinflamasi, dan potensi antiinflamasi fraksi etil asetat dan metanol air daun andong (*Cordyline fruticosa L*) lebih kecil dibandingkan dengan Meloxicam pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*.

Kata kunci : Efek antiinflamasi, daun andong (*Cordyline fruticosa L*), studi eksperimental

Abstract

Inflammation is a normal protective response to tissue injury caused by physical trauma, damaging chemicals or microbiological substances. Steroids and nonsteroidal antiinflammatory (NSAID) are used to reduce inflammation or inflammatory response. This study aims at revealing the effects of n-hexane antiinflammatory fraction, ethyl acetate fraction, and water methanol fraction of the andong methanol extract (*Cordyline fruticosa L*) on *Sprague Dawley* white male rats (*Rattus norvegicus*) induced by 1% karagenin. The subject was 30 *Sprague Dawley* male white rats (*Rattus norvegicus*) divided into 5 groups. Group I was given placebo of about CMC 1%, group II n-hexane fraction, group III ethyl acetate fraction, group IV water methanol fraction each with a dose of 200 mg / kg BB, and group V Meloxicam as positive control. The parameters of antiinflammatory effect were the volume of rat foot edema and the calculation of neutrophil in peripheral blood swab. The data were analyzed using SPSS program version 20. The results showed that the andong leaf n-hexane fraction had more active and potent antiinflammatory effects than the ethyl acetate and andong leaf (*Cordyline fruticosa L*) water methanol fractions, not significantly different with Meloxicam on *Sprague Dawley* white male rats (*Rattus norvegicus*), n-hexane fraction containing phenol and steroid terpenoid compounds are thought to play a role in antiinflammatory activity, and antiinflammatory potentiation of ethyl acetate and andong leaf (*Cordyline fruticosa L*) water methanol fractions smaller than Meloxicam on the rats, and andong leaf (*Cordyline fruticosa L*). It can be concluded that the andong leaf (*Cordyline fruticosa L*) n-hexane fraction gives the same effects as Meloxicam.

Key Words : Antiinflammation, andong leaf (*Cordyline fruticosa L*), experimental study

Pendahuluan

Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan dan mengatur derajat perbaikan jaringan. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan tubuh untuk menetralkan dan membasmi agen-agen yang berbahaya pada tempat cedera dan mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan, misalnya antigen, virus, bakteri, dan protozoa.¹ Tanda-tanda inflamasi meliputi merah, bengkak, panas, nyeri, dan gangguan fungsi. Proses inflamasi sebagai pertahanan pejamu terhadap mikroorganisme atau benda asing yang masuk. Inflamasi dapat terjadi secara akut dan kronik yang menimbulkan kelainan patologis.² Proses inflamasi melandasi patogenesis beberapa penyakit seperti *Cancer*, *Rheumatoid Arthritis*, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), *Atherosclerosis* dan *Cardiovascular Disease*.³

Obat-obatan *antiinflamasi non steroid* (AINS) umumnya mengacu pada obat yang menekan inflamasi, seperti steroid, namun tanpa efek samping steroid. Berbeda dengan steroid yang bekerja untuk mencegah pembentukan asam arakhidonat pada membran sel, obat AINS secara umum tidak menghambat biosintesis leukotrien, yang diketahui ikut berperan dalam inflamasi.⁴ Sedangkan penggunaan obat *antiinflamasi non steroid* (AINS) secara sistemik dalam jangka waktu yang lama dapat memberikan efek samping berupa gangguan saluran pencernaan seperti ulkus peptikum, *analgesic nephropathy*, mengganggu fungsi platelet dan menghambat induksi persalinan.⁵

Di antara tanaman yang telah di teliti, ada juga tanaman yang lain yaitu daun andong (*Cardyline fruticosa* L). Bagian tanaman andong (*Cordyline fruticosa* L) berkhasiat sebagai obat adalah bunga, akar, dan daun. Akar tanaman andong berkhasiat untuk mengobati air kemih berdarah, wasir berdarah, nyeri lambung, dan ulu hati. Daun tumbuhan andong banyak sekali digunakan sebagai obat sakit kepala, diare, disentri, TB paru, asma, sakit kulit, inflamasi mata, sakit punggung, rematik, dan encok. Tanaman andong (*Cordyline fruticosa* L) mengandung saponin, tannin, flavonoida, polifenol, steroida, polisakarida, kalsium oksalat dan zat besi.⁶

Metode

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain *in vivo* dengan *Rancangan Acak lengkap* (RAL). Penelitian ini dilakukan di laboratorium Bersama Pascasarjana dan *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang. Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L) galur *Sprague Dawley*.

Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Daun *Cordyline fruticosa* L. yang telah dikeringkan selanjutnya dihaluskan sampai menjadi serbuk kering, kemudian ditimbang sebanyak 500 gram. Serbuk simplisia di rendam dengan metanol,

didiamkan selama 48 jam di tempat yang terlindung dari cahaya langsung (untuk mencegah reaksi yang dikatalisis oleh cahaya atau perubahan warna). Selanjutnya di saring, hasil maserasi yang di dapat lalu diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental yang masih dapat dituang. Ekstrak metanol yang diperoleh dikeringkan dengan menggunakan *hair dryer* untuk mendapatkan ekstrak kering kemudian digunakan untuk pengujian antiinflamasi.

Proses fraksinasi dilakukan dengan metode FCC (fraksi cair-cair). Ekstrak yang di peroleh dalam tahap ekstraksi sebelumnya ditambahkan air perbandingan 7 : 3, 700 ml air dan 300 ml metanol. Selanjutnya ditambahkan pelarut n-heksan sebanyak 1 liter secara bertahap. Setiap kali dimasukkan sebanyak 250 ml larutan n-heksan (4x25 ml). Fraksi metanol air dan n-heksan dipisahkan dengan corong pemisah (labu pisah). Fraksi metanol air dilanjutkan dengan penambahan pelarut etil asetat sebanyak 1 liter secara bertahap. Setiap kali dimasukkan sebanyak 250 ml etil asetat (4x250 ml), kemudian dipisahkan, sehingga dari proses fraksinasi diperoleh 3 fraksi yakni fraksi n-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi metanol air. Fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol air kemudian diuapkan di *rotary evaporator* dilanjutkan dengan penangas air, sehingga diperoleh ekstrak berbentuk pasta untuk pengujian. Masing-masing fraksi akan di uji aktivitas antiinflamasi dan untuk mengetahui bioaktif yang terkandung didalamnya, dilakukan uji KLT dengan menggunakan plat *silica gel*.

Uji aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan cara tikus dipuasakan selama 18 jam dengan tetap di beri air minum. Pada hari pengujian, masing-masing hewan uji di timbang. Setiap tikus diberikan bahan uji sesuai dengan kelompoknya. Kelompok plasebo di beri CMC sebanyak 2 ml/200 gram BB tikus dan kelompok kontrol positif di beri Meloxicam dengan dosis 0,135 mg.

Kaki kiri belakang setiap tikus yang akan di induksi di beri tanda pada kaki kirinya, kemudian di ukur volume kaki terlebih dahulu dengan cara memasukkan telapak kaki tikus ke dalam raksa hingga batas tanda. Di catat angka pada monitor sebagai volume awal (V_0) yaitu volume kaki sebelum di beri obat dan di induksi dengan larutan karagenin. 3 jam setelah pemberian bahan uji, dilakukan penyuntikan pada masing-masing telapak kaki tikus di suntik secara subplantar dengan 0,1 ml larutan karagenin 1%. Kemudian dilakukan pengukuran dengan cara mencelupkan kaki tikus ke dalam sel pletismometer yang berisi cairan air raksa sampai larutan mencapai garis batas, di catat angka yang terbaca pada pipet mikro. Perubahan volume cairan yang terjadi di catat sebagai volume telapak kaki tikus (V_t) pada jam ke-0. Pengukuran dilakukan setiap 1 jam selama 6 jam. Masing-masing kelompok diberi perlakuan, yaitu:

1. Kelompok pertama adalah kelompok hewan uji sebagai kontrol negatif (plasebo) yang di beri CMC 1%.

2. Kelompok kedua adalah kelompok hewan uji yang diberi perlakuan dengan fraksi n-heksan *Cordyline fruticosa* L 200 mg/kgBB.
3. Kelompok ketiga adalah kelompok hewan uji yang diberi perlakuan fraksi etil asetat *Cordyline fruticosa* L 200 mg/kgBB.
4. Kelompok keempat adalah kelompok hewan uji yang diberi perlakuan fraksi metanol air *Cordyline fruticosa* L 200 mg/kgBB.
5. Kelompok kelima adalah kelompok hewan uji yang menjadi kontrol positif dan diberi obat Meloxicam dengan dosis 0,135 mg/kgBB.

Uji pemeriksaan apus darah tepi untuk mengukur jumlah neutrofil dilakukan dengan cara meneteskan darah pada garis tengah kaca objek kira-kira 2 cm dari ujung. Dengan tangan kanan, letakkan kaca objek lain di sebelah kiri tetesan dan gerakkan ke kanan sampai menyeluruh tetesan darah. Darah akan menyebar pada sisi penggeser. Geserkan kaca ke kiri dengan memegangnya miring 45°. Biarkan kering di udara dan beri label. Buat pewarnaan dengan larutan Wright. Sediaan di baca di bawah mikroskop cahaya. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan neutrofil dilakukan pada jam ke 0, 4, 8 pada vena caudalis ekor dengan melukai bagian ujungnya (Wirada, 2001)⁶.

Data yang diperoleh dari pengukuran volume telapak kaki kiri tikus setiap waktu pada semua kelompok ditabulasikan. Tabel memuat persentase kenaikan volume kaki kiri tikus (pembengkakan) setiap 1 jam (untuk masing-masing tikus). Perhitungan persentase pembengkakan dilakukan dengan membandingkannya terhadap volume dasar sebelum penyuntikan karagenin 1%.

Selanjutnya untuk menilai efektifitas setiap fraksi akan dilakukan dengan menggunakan uji *t* berpasangan (*Paired Samples t-test*) dan untuk membandingkan kontrol positif dan kontrol negatif dilakukan uji *t* tidak berpasangan. Selain itu, untuk menguji kelima kelompok secara bersamaan dilakukan dengan *One Way Anova*. Uji *One Way Anova* (*Analysis of Variant*) digunakan untuk membandingkan mean lebih dari dua kelompok. Uji kesesuaian dosis antara fraksi dan obat akan dilakukan dengan *Post Hoc Test*. Untuk memudahkan analisis data tersebut digunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) versi 20.

Hasil dan Pembahasan

1. Ekstraksi simplisia daun andong (*Cordyline fruticosa* L)

Ekstraksi dilakukan secara maserasi menggunakan pelarut metanol. Daun andong (*Cordyline fruticosa* L) yang telah kering seberat 500 gram kemudian diblender sampai halus sehingga didapat simplisia serbuk sebanyak 500 gram. Simplisia dimasukan ke dalam tabung Erlenmeyer kemudian ditambahkan larutan metanol sebanyak 2000 ml dan didiamkan selama 2 x 24 jam, selanjutnya disaring sehingga diperoleh ekstrak cair. Langkah ini diulangi sampai dua kali, kemudian ekstrak cair diuapkan sampai diperoleh ekstrak kental. Berdasarkan hasil ekstraksi dengan menggunakan pelarut metanol air terhadap

simplisia daun andong (*Cordyline fruticosa* L) didapatkan hasil ekstraksi sebanyak 111,4 gram (22,28%).

Ekstraksi bertujuan untuk menarik senyawa yang ada dalam simplisia. Ekstraksi daun andong (*Cordyline fruticosa* L) dilakukan dengan metode maserasi. Proses maserasi sangat menguntungkan untuk isolasi senyawa bahan alam karena dengan perendaman ekstrak tumbuhan dapat menyebabkan pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel sehingga metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan sempurna.⁸ Maserasi berupa serbuk bertujuan untuk memperluas permukaan sehingga interaksi pelarut senyawa yang akan diambil lebih efektif dan senyawa dapat terekstrak sempurna.

2. Fraksinasi ekstrak daun andong (*Cordyline fruticosa* L)

Hasil ekstraksi simplisia daun andong (*Cordyline fruticosa* L) didapatkan ekstrak metanol sebanyak 111,4 gram, kemudian ekstrak tersebut dilakukan fraksinasi dengan metode Fraksinasi Cair-Cair (FCC) dengan pelarut n-heksan, etil asetat dan metanol air masing-masing sebanyak 1 L secara bertahap, kemudian masing-masing fraksi cair yang didapat diuapkan dalam lemari asam sehingga didapatkan masing-masing fraksi dalam bentuk pasta. Dari proses fraksinasi didapatkan hasil seperti pada Tabel 1:

Tabel 1. Hasil fraksinasi daun andong (*Cordyline fruticosa* L)

No	Pelarut	Berat fraksi (g)	Persen (%)
1.	N-heksan	18,8	16,88
2.	Etil asetat	7	6,28
3.	Metanol air	85,6	76,84
Total		111,4	100

Pada Tabel 1. dapat dilihat bahwa hasil fraksinasi ekstrak daun andong (*Cordyline fruticosa* L) dengan pelarut metanol memiliki berat yang lebih besar dibandingkan dengan n-heksan dan etil asetat. Pelarut tersebut mempunyai kemampuan memisahkan senyawa dalam ekstrak berdasarkan kepolarannya. Fraksinasi Cair-Cair (FCC) merupakan cara fraksinasi sederhana dan umum dilakukan. Prinsip dasar fraksinasi cair-cair yaitu proses kontak antara pelarut yang satu dan yang lainnya yang tidak saling bercampur dan memiliki densitas yang berbeda sehingga akan terbentuk dua fase beberapa saat setelah penambahan dan pengocokan pelarut dalam labu corong pisah. Hal ini menyebabkan terjadinya perpindahan massa dari pelarut asal ke pelarut pengeksrak.⁹ Komponen polar akan terdistribusi pada air, komponen semipolar akan terdistribusi pada etil asetat, dan komponen nonpolar akan terdistribusi pada n-heksan.

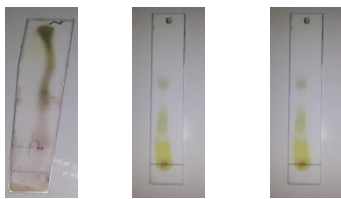
a. Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT) fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol air daun andong (*Cordyline fruticosa* L)

Uji kromatografi lapis tipis (KLT) untuk mengetahui golongan senyawa yang terdapat pada

fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol air. Hasil uji kromatografi lapis tipis dari masing-masing fraksi dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 1.

Tabel 2. Hasil uji kromatografi lapis tipis fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol air

No	Jenis Fraksi	Eluen	Warna	Senyawa Aktif
1	N-heksan	N-heksan:Etil asetat = 9 : 1	Kuning Ungu, merah	Fenol Steroid terpenoid
2	Etil asetat	N-heksan:Etil asetat = 8 : 2	Orange	Flavonoid
3	Metanol air	Etil asetat:N-heksan = 5 : 5	Merah jingga	Alkolid

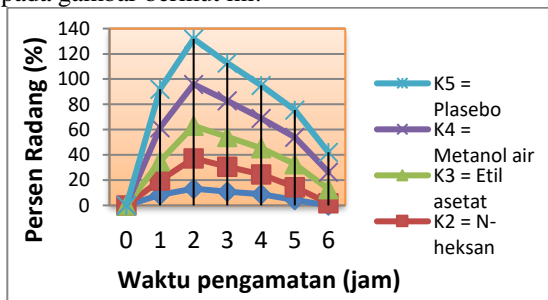


Gambar 1. Kandungan bioaktif daun Andong (*Cordyline fruticosa* L)

Dari hasil uji KLT, tampak bahwa bioaktif yang terkandung didalam fraksi n-heksan adalah fenol dan steroid terpenoid. Sedangkan pada fraksi etil asetat mengandung bioaktif flavonoid dan pada fraksi metanol air mengandung bioaktif alkaloid. Hasil uji skrining fitokimia daun andong (*Cordyline fruticosa* L) menunjukkan bahwa fraksi n-heksan mengandung golongan senyawa fenol dan steroid/terpenoid, fraksi etil asetat mengandung golongan senyawa alkaloida dan flavonoid, sedangkan fraksi etanol mengandung golongan alkaloid, flavonoid, saponin tanin dan glikosida.⁹

b. Perbandingan Fraksi-Fraksi Bahan Uji dan Meloxicam Terhadap Persen Radang

Persen radang kaki tikus dilihat dari pembengkakan kaki tikus setelah disuntik dengan karagenin 1% pada telapak kaki tikus secara subplantar yang dapat menimbulkan pembengkakan, sehingga dapat diamati secara jelas. Pembengkakan pada kaki belakang yang diinduksi karagenin adalah model standar percobaan inflamasi akut yang diukur dengan menggunakan alat pletismometer. Hasil pengukuran dapat terlihat pada gambar berikut ini:



Gambar 2. Grafik perbandingan efektivitas bahan uji terhadap persen radang setiap waktu observasi

Dari Gambar 2 tampak bahwa, nilai puncak peradangan dari setiap kelompok uji, terdapat pada jam ke-2 sesudah perlakuan. Nilai persen radang tertinggi, terdapat pada kelompok plasebo, diikuti oleh kelompok fraksi metanol air, fraksi etil asetat, fraksi n-heksan dan terakhir kelompok Meloxicam sebagai kelompok kontrol positif. Dari gambar grafik diatas juga terlihat bahwa efek inflamasi masih berlangsung sampai jam ke-6, terutama pada kelompok plasebo, hanya kelompok Meloxicam yang menunjukkan dalam waktu 6 jam, proses inflamasi sudah kembali seperti kondisi sebelum diinduksi dengan karagenin. Metode yang digunakan dalam pengujian antiinflamasi ini adalah dengan pembentukan pembengkakan buatan pada telapak kaki tikus secara subplantar dengan menggunakan karagenin. Karagenin dipilih untuk menguji obat antiinflamasi karena tidak bersifat antigenik dan tidak menimbulkan efek sistemik.¹⁰ Hal tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu, yaitu edema berkembang cepat 3 jam setelah induksi dan bertahan pada volume maksimal 6 jam setelah induksi.¹¹

Pada kelompok plasebo, injeksi karagenin subplantar menghasilkan edema lokal, yang meningkat cepat pada jam ke-1 dan terus meningkat sampai jam ke-2 dan belum menunjukkan tanda-tanda penurunan sampai jam ke-6. Karagenin akan menginduksi cedera sel sehingga sel yang cedera melepaskan mediator yang mengawali proses inflamasi. Setelah pelepasan mediator inflamasi, terjadi edema yang mampu bertahan selama 6 jam dan berangsur-angsur berkurang dalam waktu 24 jam setelah injeksi.¹⁰ Edema oleh karagenin tergantung pada peran kinin, leukosit polimorfonuklear, dan mediator-mediator inflamasi yang dilepaskan seperti PGE₁, PGE₂, dan PGA₂.¹⁰ Setelah injeksi karagenin, terjadi respon yang menyebabkan edema yang terbagi dalam dua fase. Fase awal berhubungan dengan pelepasan histamin dan serotonin. Antara fase I dan II, edema dipertahankan oleh kinin.

Fase kedua berhubungan dengan pelepasan prostaglandin (PG) dan *Slow Reaching Substances* yang mencapai puncak pada 3 jam.¹⁰ Pemberian karagenin secara subplantar akan meningkatkan kadar COX-2.¹²

Pada kontrol positif Meloxicam, persentase radang meningkat perlahan dan dalam waktu 6 jam proses inflamasi sudah kembali seperti kondisi sebelum diinduksi dengan karagenin. Persentase radang kelompok perlakuan dengan Meloxicam lebih kecil jika dibandingkan dengan plasebo. AINS seperti Meloxicam diduga dapat menekan respon pada fase akhir, yang juga disebut fase PG, karena kemampuan menekan migrasi leukosit mononuklear ke jaringan radang.¹⁰

c. Uji Kesesuaian Dosis Antara Fraksi-Fraksi Bahan Uji dan Meloxicam Terhadap Persen Radang

Untuk mengetahui perbandingan efektivitas antara fraksi-fraksi dan jam pengamatan terhadap persen radang dilakukan uji *t* berpasangan. Perbandingan nilai persen radang sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan pada setiap jam

observasi dengan uji *t* berpasangan seperti tampak pada Tabel 3 menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan ($p=0,05$) kecuali untuk kelompok n-heksan pada jam ke-6, menunjukkan tidak ada perbedaan dengan nilai persen radang sebelum perlakuan. Artinya proses radang pada kelompok n-

heksan pada jam ke-6 sudah kembali mendekati kondisi awal.

Demikian pula yang terjadi pada kelompok Meloxicam sebagai kontrol positif. Persen radang pada kelompok meloxicam pada jam ke-5 sudah tidak berbeda dengan sebelum perlakuan.

Tabel 3. Uji Kesesuaian bahan uji dan Meloxicam terhadap persen radang setiap waktu observasi

Kelompok	Kelompok	<i>p value</i>					
		Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5	Jam ke-6
Plasebo	N-Heksan	0,000	0,006	0,043	0,080	0,020	0,002
	Etil Asetat	0,000	0,024	0,614	1,000	1,000	0,592
	Metanol Air	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,723
	Meloxicam	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001
N-Heksan	Plasebo	0,000	0,006	0,043	0,080	0,020	0,002
	Etil Asetat	1,000	1,000	1,000	1,000	0,224	0,103
	Metanol Air	0,000	0,074	0,131	0,393	0,029	0,005
	Meloxicam	1,000	0,015	0,100	0,826	0,947	0,846
Etil Asetat	Plasebo	0,000	0,024	0,614	1,000	1,000	0,592
	N-Heksan	1,000	1,000	1,000	1,000	0,224	0,103
	Metanol Air	0,007	0,248	1,000	1,000	1,000	0,916
	Meloxicam	0,318	0,004	0,005	0,032	0,003	0,042
Metanol Air	Plasebo	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,723
	N-Heksan	0,000	0,074	0,131	0,393	0,029	0,005
	Etil Asetat	0,007	0,248	1,000	1,000	1,000	0,916
	Meloxicam	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000

Post Hoc Bonferroni, p=0,05

Dari ketiga fraksi yang diuji dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa efektivitas fraksi n-heksan daun andong (*Cordyline fruticosa* L) dosis 200 mg/kgBB yang mempunyai probabilitas tidak berbeda ($p=0,05$) dengan Meloxicam dalam aktivitasnya sebagai antiinflamasi. Ini ditunjukkan oleh nilai volume pembengkakan kaki tikus dan persen radang dari kelompok fraksi n-heksan daun andong (*Cordyline fruticosa* L) pada semua waktu observasi yang tidak berbeda dengan Meloxicam.

Sedangkan efektivitas fraksi etil asetat daun andong (*Cordyline fruticosa* L) dosis 200 mg/kgBB dilihat dari pembengkakan kaki tikus dan persen radang pada semua waktu observasi menunjukkan hasil berbeda bermakna ($p=0,05$) dengan Meloxicam.

Sementara pada fraksi etil asetat daun andong (*Cordyline fruticosa* L) dosis 200 mg/kgBB dilihat dari pembengkakan kaki tikus dan persen radang pada semua waktu observasi juga menunjukkan hasil perbedaan yang bermakna ($p=0,05$) dengan Meloxicam.

Berdasarkan hasil analisis data diatas maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis yang diajukan (H_0) pada fraksi n-heksan diterima, yaitu tidak terdapat perbedaan efektivitas yang bermakna antara fraksi n-heksan daun andong (*Cordyline fruticosa* L) dengan Meloxicam dalam aktivitas antiinflamasi pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan karagenin 1%.

Pembentukan radang oleh karagenin menghasilkan peradangan akut dan tidak menyebabkan kerusakan jaringan, meskipun radang dapat bertahan selama 360 menit dan berangsur-angsur berkurang selama satu hari. Karagenin sebagai penyebab radang dapat dipengaruhi oleh obat antiradang. Responnya terhadap obat

antiinflamasi lebih peka dibandingkan dengan iritan lainnya.¹³

Karagenin adalah polimer linear yang tersusun dari sekitar 25.000 turunan galaktosa yang strukturnya tergantung pada sumber dan kondisi ekstraksi. Karagenin dikelompokkan menjadi 3 kelompok utama yaitu kappa, iota, dan lambda karagenin. Karagenin lambda (λ karagenin) adalah karagenin yang diisolasi dari ganggang *Gigartina pistillata* atau *Chondrus crispus*, yang dapat larut dalam air dingin.¹⁰ Karagenin dipilih untuk menguji obat antiinflamasi karena tidak bersifat antigenik dan tidak menimbulkan efek sistemik.¹⁰ Hal tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu, yaitu edema berkembang cepat 3 jam setelah induksi dan bertahan pada volume maksimal 6 jam setelah induksi.¹¹

Pengukuran volume telapak kaki tikus dengan pletismometer dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya sulitnya mengkondisikan hewan uji dan kejelasan pada saat pembacaan skala. Hal ini dapat dikurangi dengan menenangkan hewan uji pada saat memasukkan kakinya ke dalam raksa, pemberian batas yang jelas dengan penanda permanen yang tidak mudah hilang, serta melakukan pengukuran secara triplo untuk setiap hewan uji.

Inflamasi merupakan respon terhadap radang kerusakan jaringan akibat berbagai rangsangan yang merugikan, baik rangsangan kimia maupun mekanis, infeksi serta benda asing seperti bakteri dan virus. Tanda-tanda pokok peradangan mencakup kemerahan (*rubor*), panas (*kalor*), nyeri (*dolor*), pembengkakan (*tumor*), dan perubahan fungsi (*functio laesa*).¹³ Pada penelitian ini parameter yang diukur adalah nilai persen radang yang dapat dilihat dari adanya pembengkakan

(*tumor*) dan menurunnya jumlah neutrofil sesudah perlakuan yang dapat dilihat dari adanya kemerahan (*rubor*). Sedangkan parameter peradangan yang lain berupa *kalor*, *dolor* dan *functiolaesa* tidak dilakukan pengamatan atau observasi secara langsung karena keterbatasan peralatan.

Gejala yang paling mencolok dari peradangan akut adalah *tumor* atau pembengkakan. Hal ini terjadi akibat adanya peningkatan permeabilitas dinding kapiler serta pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan yang cedera. Pada peradangan, dinding kapiler tersebut menjadi lebih permeabel dan lebih mudah dilalui oleh leukosit dan protein terutama albumin, yang diikuti oleh molekul yang lebih besar sehingga plasma jaringan mengandung lebih banyak protein daripada biasanya yang kemudian meninggalkan kapiler dan masuk ke dalam jaringan sehingga menyebabkan jaringan menjadi bengkak.¹³

Pada penelitian ini pembengkakan dinilai dengan cara mengukur volume kaki tikus sebelum dan sesudah pemberian karagenin 1%. Dan untuk mengukur persen radang dinilai dengan rumus nilai volume kaki tikus setelah diinjeksi dengan karagenin dikurang dengan nilai volume awal kaki tikus sebelum diinjeksi karagenin dibagi dengan volume awal kaki tikus sebelum diinjeksi karagenin dikali dengan 100%.

Gejala yang berikutnya terjadi adalah kemerahan (*rubor*) biasanya merupakan hal pertama yang terlihat di daerah yang mengalami peradangan. Waktu reaksi peradangan mulai timbul maka arteri yang mensuplai darah ke daerah tersebut melebar, dengan demikian lebih banyak darah mengalir ke dalam mikrosirkulasi lokal. Pembuluh-pembuluh darah yang sebelumnya kosong atau sebagian saja meregang dengan cepat dan terisi penuh oleh darah. Keadaan ini dinamakan *hiperemia* atau *kongesti* menyebabkan warna merah lokal karena peradangan akut. Timbulnya *hiperemia* pada permulaan reaksi peradangan diatur oleh tubuh melalui pengeluaran zat mediator seperti histamin.¹³ Dalam penelitian ini kemerahan (*rubor*) dapat terlihat pada telapak kaki tikus setelah dilakukan pemberian karagenin 1%.

Tanda peradangan yang lain adalah panas (*kalor*) yang terjadi bersamaan dengan kemerahan dari reaksi peradangan. Panas merupakan sifat reaksi peradangan yang hanya terjadi pada permukaan tubuh yakni kulit. Daerah peradangan pada kulit menjadi lebih panas dari sekelilingnya, sebab darah dengan suhu 37°C yang disalurkan tubuh ke permukaan daerah yang terkena radang lebih banyak disalurkan daripada ke daerah normal.¹³ Dalam penelitian ini tanda peradangan berupa panas (*kalor*) tidak dilakukan pemeriksaan dikarenakan keterbatasan peralatan.

Rasa sakit (*dolor*) dari reaksi peradangan dapat dihasilkan dengan berbagai cara. Perubahan pH lokal atau konsentrasi ion-ion tertentu dapat merangsang ujung-ujung saraf, pengeluaran zat kimia tertentu misalnya mediator histamin atau pembengkakan jaringan yang meradang mengakibatkan peningkatan tekanan lokal dapat menimbulkan rasa sakit.¹³ Dalam penelitian ini tanda peradangan berupa panas (*kalor*) juga tidak

dilakukan pemeriksaan dikarenakan keterbatasan peralatan.

Perubahan fungsi merupakan konsekuensi dari suatu proses radang. Gerakan yang terjadi pada daerah radang, baik yang dilakukan secara sadar atau secara reflek akan mengalami hambatan oleh rasa sakit, pembengkakan yang hebat secara fisik mengakibatkan berkurangnya gerak jaringan.¹³ Dalam penelitian ini juga tanda peradangan berupa perubahan fungsi tidak dilakukan pengamatan.

Dari hasil uji KLT, tampak bahwa bioaktif yang terkandung didalam fraksi n-heksan adalah golongan senyawa fenol dan steroid terpenoid yang merupakan kandungan utama dari daun andong (*Cordyline fruticosa* L) ini. Hal ini sesuai dengan laporan dari berbagai hasil penelitian sebelumnya bahwa tanaman daun andong (*Cordyline fruticosa* L) mengandung senyawa bioaktif saponin, tannin, flavonoid, polifenol, steroid, polisakarida, kalsium oksalat, dan zat besi yang merupakan komponen terbesarnya.⁶

Hal ini juga sesuai dengan Tyler dalam Arita (2010), menjelaskan bahwa daun andong (*Cordyline fruticosa* L) mengandung steroid terpenoid yang mempunyai aktivitas biologis antara lain sebagai hormon reproduksi pada manusia (estradiol, progesteron, testosteron), hormon pengganti kulit pada serangga (ekdison), menginduksi reproduksi seksual pada jamur air (antheridiol), kardiotonik (digitoksin), prekursor vitamin D (ergosterol), oral kontrasepsi (estrogen dan progestin semisintetik) dan obat antiinflamasi (kortikosteroid).¹⁴

Steroid adalah triterpenoid yang kerangka dasarnya sistem cincin siklopentana perhidrofenantren. Uji yang biasa digunakan adalah reaksi Lieberman Bourchard yang dengan kebanyakan triterpen dan steroid memberikan warna hijau.¹⁵

Triterpenoid adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprene dan senyawa biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C₃₀ asiklik, yaitu skualena. Senyawa ini berstruktur siklik yang rumit, kebanyakan berupa alkohol, aldehid atau asam karboksilat.¹⁵ Berbagai macam aktivitas fisiologi dari triterpenoida yang merupakan komponen aktif dalam tumbuhan obat yang telah digunakan untuk penyakit diabetes, gangguan menstruasi, gangguan kulit, kerusakan hati dan malaria.

Senyawa-senyawa antiinflamasi biasanya digolongkan dalam senyawa antiinflamasi nonsteroid dan senyawa steroid. Sebagian obat-obat antiinflamasi bekerja pada mekanisme penghambatan sintesis protaglandin yang diketahui berperan sebagai mediator utama dalam inflamasi. Terdapat beberapa golongan obat antiinflamasi diantaranya obat antiinflamasi golongan steroid dan non steroid.

Obat antiinflamasi golongan steroid diketahui dapat menghambat *phospholipase* A2 dalam sintesis asam arakhidonat, sehingga memiliki efek antiinflamasi yang poten, namun diketahui penggunaan obat-obatan ini dalam jangka waktu yang lama justru akan mengakibatkan efek samping berupa *hipertensi*, *osteoporosis*, dan hambatan

terhadap pertumbuhan. Disebutkan pula bahwa penggunaan steroid secara topikal pada beberapa orang menunjukkan efek samping antara lain dermatitis, diabetes mellitus dan atrofi jaringan.¹⁶

Obat-obat antiinflamasi yang lain bekerja dengan mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2) sehingga akan menghambat sintesis prostaglandin dan tromboksan.¹⁷ COX-1 diketahui berfungsi dalam memproduksi prostaglandin yang berperan dalam melindungi mukosa lambung dan ginjal.¹⁸ Mekanisme penghambatan COX-1 dan COX-2 yang tidak selektif berhubungan dengan toksisitas penggunaan obat-obat antiinflamasi golongan non steroid (NSAIDs) pada dosis tinggi.¹⁹ Inhibitor selektif COX-2 diketahui dapat meminimalisasi efek samping yang disebabkan karena mekanisme penghambatan COX-1, seperti kerusakan lambung dan ginjal tetapi belakangan ini dilaporkan bahwa beberapa obat golongan inhibitor selektif terhadap COX-2 memiliki efek samping terhadap kardiovaskuler.²⁰

Senyawa fenol sangat peka terhadap oksidasi enzim dan mungkin hilang pada proses isolasi akibat kerja enzim fenolase yang terdapat dalam tumbuhan. Ekstraksi senyawa fenol tumbuhan dengan etanol mendidih biasanya mencegah terjadinya oksidasi enzim. Semua senyawa fenol berupa senyawa aromatik sehingga semuanya menunjukkan serapan kuat di daerah spektrum UV. Selain itu secara khas senyawa fenol menunjukkan geseran batokrom pada spektrumnya bila ditambahkan basa. Karena itu cara spektrometri penting terutama untuk identifikasi dan analisis kuantitatif senyawa fenol.¹⁵

Berdasarkan hasil uji KLT menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun andong (*Cordyline fruticosa* L) mengandung golongan senyawa flavonoid. Flavonoida merupakan senyawa fenolik yang mempunyai lima belas atom C, terdiri dari dua cincin benzen yang dihubungkan oleh tiga atom C rantai alifatik. Flavonoida dapat digambarkan sebagai deretan senyawa C6-C3-C6. Senyawa ini sering terdapat sebagai glikosida. Sebagai pigmen bunga, flavonoida berfungsi dalam menarik burung dan serangga yang berperan untuk proses penyerbukan bunga. Beberapa fungsi lainnya adalah untuk mengatur fotosintesis, kerja antimikroba dan antivirus serta memiliki kemampuan dalam mengusir serangga.²¹

Flavonoid juga berperan penting dalam menjaga permeabilitas serta meningkatkan resistensi pembuluh darah kapiler. Oleh karena itu, flavonoid digunakan pada keadaan patologis seperti terjadinya gangguan permeabilitas dinding pembuluh darah. Terjadinya kerusakan pembuluh darah kapiler akibat radang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler, sehingga darah (terutama plasma darah) akan keluar dari kapiler jaringan, diikuti dengan terjadinya respon inflamasi. Flavonoid terutama bekerja pada endothelium mikrovaskular untuk mengurangi terjadinya hiperpermeabilitas dan radang. Beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari membran dengan jalan memblok jalur

siklooksigenase.²¹ Penghambatan jalur siklooksigenase dapat menimbulkan pengaruh lebih luas karena reaksi siklooksigenase merupakan langkah pertama pada jalur yang menuju ke hormon eikosanoid seperti prostaglandin dan tromboksan.²¹

Hal ini sesuai dengan pernyataan Kurniawati dalam Fitriyani (2011) yang menyatakan bahwa mekanisme flavonoid dalam menghambat proses terjadinya inflamasi melalui dua cara, yaitu dengan menghambat permeabilitas kapiler dan menghambat metabolisme asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotheliel.²¹

Hal ini juga sejalan dengan pernyataan Setyawan *et al.*, (2005) dalam Narande (2013) mengemukakan bahwa diduga karena efek flavonoid yang terkandung dalam daun andong yang dapat menghambat akumulasi leukosit di daerah inflamasi. Pada kondisi normal leukosit bergerak bebas sepanjang dinding endotel, tetapi selama inflamasi, berbagai mediator radang menyebabkan adhesi leukosit ke dinding endotel sehingga menyebabkan leukosit menjadi immobil dan menstimulasi degranulasi neutrofil.²²

Berdasarkan hasil uji KLT, menunjukkan bahwa fraksi metanol air daun andong (*Cordyline fruticosa* L) mengandung golongan senyawa alkaloid. Dimana menurut Wagner *et al.*, dalam Sukadana (2011), bahwa senyawa dikatakan positif mengandung alkaloid bila analisis KLT memberikan warna fluoresensi kuning, biru, violet, atau merah.²³

Alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom N, biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloid biasanya tanpa warna, kebanyakan berbentuk kristal, hanya sedikit yang berupa cairan. Senyawa alkaloid dapat dideteksi dengan pereaksi Dragendorf.²⁴

3. Uji Kesesuaian Dosis Antara Fraksi Bahan Uji dan Meloxicam Jumlah Neutrofil

Dari hasil analisis uji *OneWay Anova* menunjukkan bahwa ada berbeda bermakna antar kelompok, namun pada analisis uji *Post Hoc Bonferroni* yang tampak pada Tabel 4.12 menunjukkan bahwa tidak terlihat perbedaan antar masing-masing kelompok perlakuan.

Hal ini dapat diperkirakan karena setelah pelepasan mediator inflamasi, terjadi edema yang mampu bertahan selama 6 jam dan berangsur-angsur berkurang dalam waktu 24 jam setelah injeksi karagenin, sehingga pada jam ke-8 belum menunjukkan terjadinya penurunan jumlah neutrofil yang signifikan. Dan pada semua fraksi mempunyai efektivitas yang sama terhadap jumlah neutrofil.

Tabel 4. Uji kesesuaian bahan uji dan Meloxicam terhadap jumlah neutrofil

Kelompok	Kelompok	<i>p value</i>	
		Jam ke-4	Jam ke-8
Plasebo	N-Heksan	0,006	0,126
	Etil Asetat	0,032	1,000
	Metanol Air	0,893	1,000
	Meloxicam	0,163	0,025
N-Heksan	Plasebo	0,006	0,126
	Etil Asetat	0,573	1,000
	Metanol Air	0,015	0,738
	Meloxicam	0,935	1,000
Etil Asetat	Plasebo	0,032	1,000
	N-Heksan	0,573	1,000
	Metanol Air	0,091	1,000
	Meloxicam	0,633	0,983
Metanol Air	Plasebo	0,893	1,000
	N-Heksan	0,015	0,738
	Etil Asetat	0,091	1,000
	Meloxicam	0,217	0,178

Post Hoc Bonferroni, $p=0,05$

Neutrofil merupakan garis pertahanan pertama yang mampu keluar dari sirkulasi darah menuju jaringan tempat terjadinya peradangan. Biasanya hanya berada dalam sirkulasi kurang dari 7-10 jam, sebelum bermigrasi ke jaringan, dan hidup lama selama beberapa hari dalam jaringan.²⁵

Dalam penelitian ini obat yang digunakan sebagai kontrol positif adalah meloxicam. Sebagaimana telah diketahui bahwa Meloxicam merupakan golongan antiinflamasi non-steroid (AINS), bekerja dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi melalui penghambatan terhadap *cyclooxygenase 2* (COX 2), akibatnya proses inflamasi dapat dihambat tanpa terjadi efek samping terhadap ginjal dan gastro-intestinal yang merupakan ciri khas pada penggunaan obat-obat antiinflamasi non-steroid selama ini.⁵ Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini, dimana pada observasi jam ke-2 (saat puncak inflamasi), volume pembengkakan kaki tikus kelompok Meloxicam adalah paling rendah dibandingkan kelompok uji lainnya.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data diatas maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis yang diajukan (H_0) pada fraksi n-heksan diterima, yaitu tidak terdapat perbedaan efektivitas yang bermakna antara fraksi n-heksan daun andong (*Cordyline fruticosa* L) dengan Meloxicam dalam aktivitas antiinflamasi pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan karagenin 1% untuk parameter pembengkakan (*tumor*) dan kemerahan (*rubor*).

Untuk pengembangan tanaman andong (*Cordyline fruticosa* L) sampai ke tahap fitofarmaka, dibutuhkan kajian yang lebih mendalam, dikarenakan belum adanya penelitian mengenai mekanisme dari daun andong (*Cordyline fruticosa* L) mengenai farmakokinetik dan toksisitas dari tanaman andong ini.

Daftar Pustaka

- Katzung B. G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Buku II. Edisi VIII. Jakarta: Salemba Medika
- Patel, Mitul, Murugananthan, Gowda, Shivalinge. 2012. In Vivo Animal Models in Preclinical Evaluation of AntiInflammatory Activity-A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences. Volume 1, 01-05*.
- Watzl B. 2008. Anti-inflammatory effects of plant-based foods and of their constituents. *Int J Vitam Nutr Res. Dec;78(6):293-8*.
- Wilmana, P. F., dan Sulistia G. G. 2007. *Analgesik-antipiretik, analgesic-antiinflamasi non-steroid dan obat pirai*. Dalam: Sulistia G. G. (ed). 2007. *Farmakologi dan terapi*, ed. 5. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 230-246, 500-506.
- Goodman & Gilman's. 2006. *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed*. McGraw-Hill. New York.
- Dalimartha, S. 2006. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia. Jilid IV*. Jakarta: Penerbit Puspa Swara. Hal 4-6.
- Wirda. 2001. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek Pada Tikus Putih. *Skripsi*. Jurusan Farmasi FMIPA USU. Medan.
- Lenny, S. 2006. Isolasi dan Uji Bioaktivitas Kandungan Kimia Utama Puding Merah dengan Metoda Uji Brine Shrimp. F-MIPA Universitas Sumatera Utara : Medan
- Sitanggang, Heryani. 2011. Karakteristik Simplisia dan Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi n-Heksan, Etil Asetat dan Etanol Daun Andong (*Cordyline fruticosa* Goepp.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* dan *Staphylococcus aureus*. Universitas Sumatera Utara.
- Hidayati, Nur Annis., Listyawati, Shanti., Setyawan D. A. 2005. Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol *Lantana camara*. L. Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L) Jantan. *Bioteknologi* 5 (1) 10-17. Jurusan Biologi FMIPA, UNS Surakarta.
- Apriani, Diah Retno. 2011. Uji Efek Antiinflamasi Kombinasi Ekstrak Air Akar Tanaman Akar Kucing (*Acalypha indica* Linn.) dan Ekstrak Etanol 70% Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rose.) Terhadap Udem Telapak Kaki Tikus.
- Turnbach, M.E., D.S. Spraggins, and A. Randich. 2002. *Spinal administration of prostaglandin E₂ or prostaglandin F_{2α} primarily produces mechanical hyperalgesia that is mediated by nociceptive specific spinal dorsal horn neuron*. *Pain* 97: 33-45.
- Linnon Bastian Lumbanraja. 2009. Skrining Fitokimia Dan Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) Terhadap Radang Pada Tikus.
- Arita, Sisma. 2010. Uji Efek Diuretik Ekstrak Yang Diinduksi Karaginan. FMIPA UI. Depok Etanol Daun Andong Hijau (*Cordyline fruticosa*. Goepp) Terhadap Tikus Putih Jantan. Universitas Sumatera Utara.
- Harborne, J. B. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Terbitan kedua. Bandung: Penerbit ITB. Hal: 147.
- Judawanto, W. & Dewi, N., 2012. Kortikosteoid Topikal, Jenis Penggolongan dan Efek Sampingnya, <http://allergyclinic.wordpress.com/2012/06/04/kortikosteroid-tropikal-jenis-penggolongan-dan-efek-sampingnya/>, 28 Mei 2013.
- Roberts, L.J. & Morrow, J.D., 2001, Senyawa Analgetik-antipiretik dan anti radang serta obat-obat yang digunakan dalam penanganan pirai, dalam Gilman, A.G., Hardman, J.G., & Limbird, L.E., *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi*

- Volume I, diterjemahkan oleh Amalia Hanif, 666-685, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
18. Okazaki, T, Sagawa, N., & Okita J.R., 1981, Diacyl Glycerol Metabolism and Arachidonic Acid Release in Human Fetal Membranes and Deciduas Vera, *J. Biol. Chem.*, 256, 7316–7321
 19. Dewick, P. M., 2009, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3 rd Ed., 61-62, John Wiley & Sons Ltd., West Sussex.
 20. Dogne, J.M., Supuran, C.T., & Pratico, D., 2005, Adverse Cardio-vascular Effects of the coxibs, *J. Med. Chem.*, 48, 2251–2257.
 21. Fitriyani, Atik., Winarti, Lina., Muslichah, Siti., dan Nuri. 2011. Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) Pada Tikus Putih. *Majalah Obat Tradisional*, 16 (1), 34-42.
 22. Narande, J. Megawati., Wulur, Anne., dan Yudistira, Adithya. 2013. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Suji (*Dracaena angustifolia Roxb*) Terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi Vol.2 No.03*
 23. Sukadana, I Made. 2011. Kandungan Senyawa Steroid-Alkaloid Pada Ekstrak n-Heksana Daun Beringin (*Ficus benjamina L*). *Jurnal Kimia 5(2) : 169-174*. Jurusan Kimia FMIPA Universitas Udayana, Bukit Jimbaran.
 24. Harborne, J., 1996. Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Cetakan kedua. Penerjemah: Padmawinata, K. dan I. Soediro. Bandung: Penerbit ITB.
 25. Dellman H. D and Brown E. M. 1989. *Histologi Veteriner*. Edisi ketiga. UI Press. Jakarta.