

Artikel Penelitian

Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 96% Daun Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) pada Mencit (*Mus musculus*)

Dewi Perwito Sari^{1*)}, Desta Ayu Cahya Rosyida², Oktavia Nia Agustin¹, Burhan Ma'arif³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas PGRI Adi Buana, Surabaya

²Program Studi Kebidanan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas PGRI Adi Buana, Surabaya

³Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

*)E-mail : dewiperwito@unipasby.ac.id

Diterima : Juli 2024

Disetujui : Juli 2024

ABSTRAK

Inflamasi dapat diatasi dengan obat antiinflamasi nonsteroid. Tetapi penggunaannya dapat menimbulkan efek samping seperti tukak lambung, perforasi dan pendarahan. Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk mengkali potensi zat aktif sebagai antiinflamasi dengan efektifitas yang setara namun efek samping yang lebih ringan. Semanggi (*Marsilea Crenata* Presl.) merupakan salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan obat tradisional. Penelitian mengenai aktivitas antiinflamasi semanggi belum pernah diketahui sebelumnya, sehingga penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun semanggi secara *in vivo* pada hewan coba. Metode yang digunakan adalah eksperimental laboratoris dengan lima kelompok uji yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dosis 0,4mg/20gBB, 0,6mg/20gBB, dan 0,8mg/kgBB. Model inflamasi dilakukakan dengan induksi subplantar larutan karagenan 1% pada kaki mencit dan diamati selama 180 menit. Hasil yang diperoleh menunjukkan kontrol negatif memiliki % penghambatan inflamasi sebesar 0,00±0%, kontrol positif 6,25±1,63%, ekstrak dosis 0,4; 0,6 dan 0,8mg/20gBB memiliki % penghambatan inflamasi berturut-turut 28,75±1,46%; 15,31±1,09% dan 12,5±1,25%. Perbandingan aktivitas antar kelompok diuji dengan IBM SPSS Statistic 26 *Kruskal-Wallis Test* dan didapatkan nilai $p < 0,001$ yang membuktikan terdapat perbedaan aktivitas antiinflamasi pada seluruh kelompok. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak etanol 96% daun semanggi memiliki aktivitas antiinflamasi dan perbedaan dosis yang diberikan juga memberikan aktivitas antiinflamasi yang berbeda, dimana dosis terbaik sebagai antiinflamasi adalah 0,4mg/20gBB.

Kata kunci : Antiinflamasi, *Marsilea crenata* Presl., Semanggi.

Anti-Inflammatory Activity of 96% Ethanol Extract of Clover Leaves (*Marsilea crenata* Presl.) in Mice (*Mus musculus*)

ABSTRACT

*Inflammation can be treated using non-steroidal anti-inflammatory drugs. But its use can cause side effects such as stomach ulcers, perforation and bleeding. Therefore, efforts are needed to explore the potential of active substances as anti-inflammatories with equivalent effectiveness but lighter side effects. Marsilea Crenata Presl. is one of the plants used as food and traditional medicine. Research regarding the anti-inflammatory activity of Marsilea Crenata Presl. has never been known before, so this research was carried out to understand the anti-inflammatory activity of ethanol extract of Marsilea Crenata Presl. leaves in vivo in experimental animals. The method used was laboratory experimental with five test groups, namely negative control group, positive control, doses of 0.4mg/20gBB, 0.6mg/20gBB, and 0.8mg/kgBB. The inflammation model was carried out by subplantar induction of 1% carrageenan solution in the feet of mice and observed for 180 minutes. The results obtained showed that the negative control had a % inhibition of inflammation of 0.00 ± 0%, the positive control 6.25 ± 1.63%, the extract treatment dose was 0.4; 0.6 and 0.8mg/20gBW had % inhibition of inflammation respectively 28.75±1.46%; 15.31 ± 1.09% and 12.5 ± 1.25%. A comparison of activity between groups was tested using the IBM SPSS Statistics 26 *Kruskal-Wallis Test* and a p value < 0.001 was obtained which proved that there were differences in anti-inflammatory activity between all groups. This study concludes that 96% ethanol extract of Marsilea Crenata Presl. has anti-inflammatory activity and different doses given also provide different anti-inflammatory activity, the best dose as an anti-inflammatory is 0.4mg/20gBW.*

Keywords: Anti-inflammatory, Clover, *Marsilea crenata* Presl.

1. PENDAHULUAN

Setiap ibu yang menjalani proses persalinan dapat mengalami luka perineum. Luka perineum adalah luka yang terjadi akibat robekan secara spontan atau tindakan episiotomi saat proses persalinan [1]. Departemen Kesehatan RI mencatat 57% ibu bersalin mendapatkan jahitan perineum, 28% diantaranya karena tindakan episiotomi dan 29% karena robekan spontan [2].

Luka akibat robekan perineum akan menyebabkan munculnya rasa nyeri dan inflamasi. Nyeri dan inflamasi yang dirasakan ini menimbulkan rasa tidak nyaman, kesakitan dan takut untuk bergerak atau mobilisasi dini. Mobilisasi dini sendiri penting dilakukan untuk melancarkan pengeluaran lochea, mengurangi infeksi luka, mempercepat involusi uterus dan melancarkan peredaran darah. Selain itu, nyeri dan inflamasi yang terjadi dapat mengganggu interaksi ibu dan bayinya, ibu mudah terinfeksi dan pendarahan jika luka perineum tidak dipantau dengan baik [2] [3].

Rasa nyeri dan inflamasi dapat diatasi dengan menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) seperti parasetamol, asam mefenamat, natrium diklofenak, ketoprofen dan dexketoprofen [4]. Akan tetapi penggunaan OAINS dapat menimbulkan efek samping seperti tukak lambung, perforasi dan pendarahan [5]. Oleh karena itu, diperlukan suatu upaya untuk menggali potensi zat aktif sebagai analgesik dan antiinflamasi yang memiliki efektifitas setara namun dengan efek samping yang lebih ringan.

Semanggi (*Marsilea Crenata* Presl.) merupakan salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai makanan khas di Surabaya, Jawa Timur. Tumbuhan ini mengandung berbagai senyawa seperti flavonoid, alkaloid saponin, triterpenoid, steroid, polifenol, dan tannin [6]. Berdasarkan hasil penelitian secara *in silico* dan *in vitro*, ekstrak semanggi mengandung flavonoid isoflavon dan terbukti dapat menurunkan ekspresi *Estrogen Receptors Beta* (ER β) bebas pada sel hFOB 1.1. sehingga dapat dikembangkan sebagai antiosteoporosis [7][8]. Kandungan fitoestrogen dalam semanggi juga mampu menghambat progresivitas neuroinflamasi melalui jalur estrogen-receptor (ER) *dependent* dengan menurunkan ekspresi major *histocompatibility complex* II (MHCII) dengan meningkatkan ekspresi arginase 1 (Arg1) [9]. Uji aktivitas analgesik ekstrak n-heksan semanggi juga telah dilakukan dan terbukti bahwa ekstrak ini memiliki aktivitas analgesik ditinjau dari

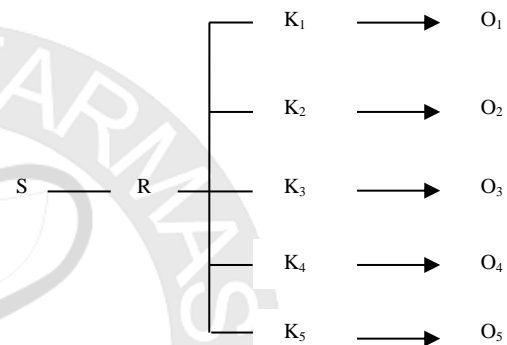
penurunan jumlah geliat hewan coba [10].

Penelitian mengenai aktivitas antiinflamasi semanggi belum pernah diketahui sebelumnya, sehingga penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun semanggi secara *in vivo* pada hewan coba mencit jantan (*Mus musculus*).

2. METODE PENELITIAN

2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan *posttest-only control group design* dan terbagi atas kelompok control dan kelompok perlakuan. Sekam rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

- S : Sampel tikus
- R : Randomisasi sampel dalam kelompok
- K1 : Kelompok kontrol (-)
- K2 : Kelompok kontrol (+)
- K3 : Kelompok ekstrak dosis 0,4mg/20gBB
- K4 : Kelompok ekstrak dosis 0,6mg/20gBB
- K5 : Kelompok ekstrak dosis 0,8mg/20gBB
- O1-5 : Pengujian aktivitas antiinflamasi

2.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: Jangka sorong, spuit 1cc (Onemed), *Ultrasonic Assisted Extraction* (Sonica 5300P S3), *rotary evaporator* (Heidolph-VAP G3), Erlenmeyer (Herma), Gelas ukur (Pyrex), dan sonde.

Bahan yang digunakan adalah ekstrak daun semanggi dan beberapa bahan kimia uji. Daun semanggi diperoleh dari Benowo, Surabaya dan dideterminasi di UPT MM Batu dengan kunci determinasi 1a-17b-18a-1. Daun semanggi diekstraksi dengan metode ultrasonik selama 3x2 menit, kemudian disaring dan dipekatkan dengan rotavapor hingga diperoleh ekstrak kental. Sedangkan bahan kimia yang digunakan adalah etanol 96% (Smart-Lab), 0,9 Sodium Chloride

(Otsuka), Natrium diklofenak (Aarti Drugs Limited), karagenan, dan *Natrium Carboxymethylcellulose* (Na-CMC).

2.3 Hewan Coba

Hewan uji dalam penelitian ini adalah mencit jantan jenis ddy, usia 3 bulan dengan berat ± 30 gram, diperoleh dari Balai Besar Veteriner Farma Pusvetma Surabaya. Setiap kelompok terdiri atas empat ekor mencit yang terbagi dalam lima kelompok uji. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik dengan No 018-KEP-UB-2024 oleh Komisi Laik Etik Penelitian Universitas Brawijaya.

2.4 Skrining Fitokimia

Dilakukan analisis untuk mengidentifikasi Flavonoid, Alkaloid, Fenol, Tanin/polifenol, Saponin, Glikosida, dan Terpenoid [6].

2.5 Uji Aktivitas Antiinflamasi

Kelompok uji pada penelitian ini terdiri atas 5 kelompok dengan masing-masing mencit adalah 4 ekor untuk setiap kelompok. Adapun kelompok yang diujikan adalah kelompok kontrol negatif (Na-CMC), kontrol positif (natrium diklofenak), kelompok ekstrak etanol 96% daun semanggi dosis 0,4 mg; 0,6 mg dan 0,8 mg/20gBB mencit. Seluruh mencit dipuasakan selama ± 18 jam sebelum perlakuan diberikan.

Sebelum perlakuan diberikan dilakukan pengukuran tebal kaki dengan menggunakan jangka sorong. Kemudian masing-masing mencit diberi suspensi Na-CMC, Natrium diklofenak dan ekstrak semanggi dengan berbagai dosis. Setelah selang waktu satu jam, masing-masing kelompok diinduksi karagenan 1% secara subplantar.

Setelah 30 menit dilakukan pengukuran tebal kaki mencit dengan menggunakan jangka sorong. Pengukuran tebal kaki mencit dilakukan setiap 30 menit mulai dari menit ke 0 sampai dengan menit ke 180.

2.6 Analisis Statistik

Analisis data nilai selisih edema diamati dari ketebalan edema telapak kaki mencit terinduksi karagenan 1% dengan cara mengamati luas area dibawah kurva (*AUC-Area Under Curve*) pada masing-masing perlakuan di setiap rentang waktu, perhitungan tersebut menggunakan metode trapezoid seperti berikut.

$$AUC_{0-x} = \frac{(C_1+C_0)}{2} \times (T_1 - T_0) + \frac{(C_2+C_1)}{2} \times (T_2 - T_1) + \dots + \frac{(C_n+C_{n-1})}{2} \times (T_n - T_{n-1})$$

Nilai AUC selanjutnya digunakan untuk menghitung persen penghambatan inflamasi (% penurunn edema) dengan rumus.

$$\frac{(AUC_0 - x) - (AUC_0 - x)_n}{(AUC_0 - x)_0} \times 100\%$$

Perbandingan aktivitas antiinflamasi antar kelompok dianalisis menggunakan IBM SPSS Statistic 26 melalui uji *Kruskal-Wallis Test*. Perbedaan signifikan antar kelompok ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$. Perbandingan aktivitas antiinflamasi antar kelompok dianalisis menggunakan IBM SPSS Statistic 26 melalui uji *Kruskal-Wallis Test*. Perbedaan signifikan antar kelompok ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak daun semanggi yang diperoleh dilakukan skrining fitokimia dan menunjukkan adanya kandungan flavonoid, alkaloid, fenol, tannin/polifenol dan saponin, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak

Kandungan	Hasil
Flavonoid	+
Alkaloid	+
Tanin/Polifenol	+
Saponin	+
Glikosida	-
Terpenoid	-

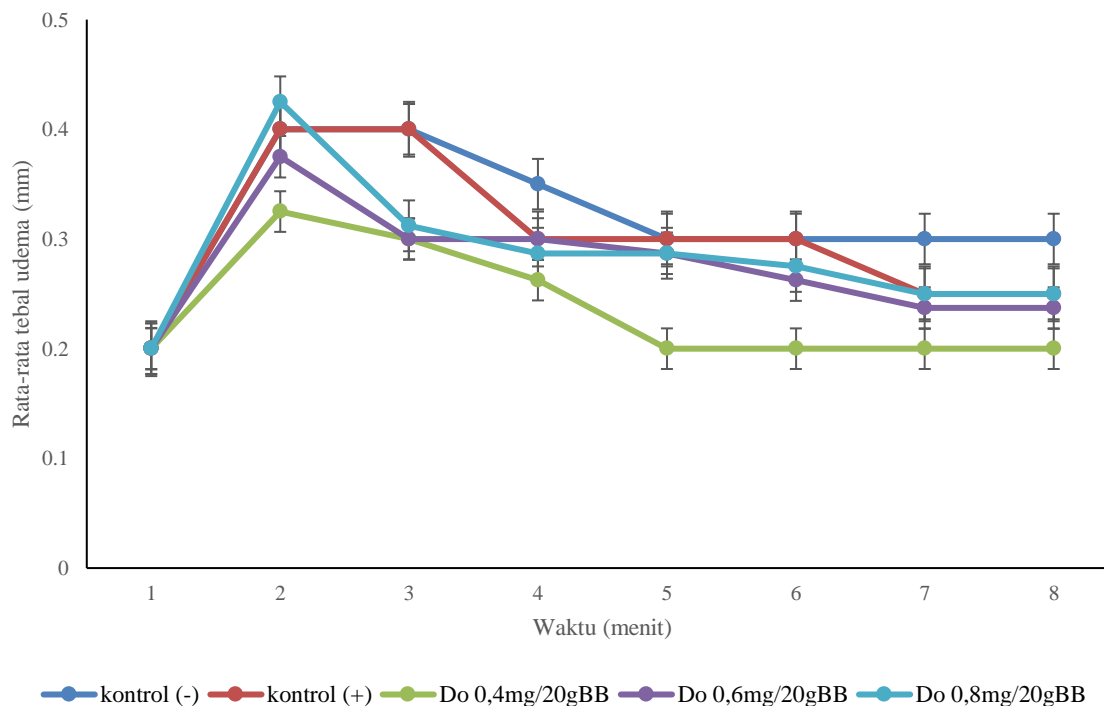
Hasil uji skrining fitokimia ini sejalan dengan hasil penelitian lain yang menunjukkan bahwa dalam ekstrak semanggi terkandung flavonoid, alkaloid, polifenol, dan saponin [6] [11].

Selanjutnya, uji aktivitas antiinflamasi dilakukan memberikan induksi karagenan 1% pada telapak kaki mencit. Metode ini merupakan salah satu metode pengujian aktivitas antiinflamasi yang paling sederhana, mudah dilakukan dan sering dipakai [12]. Karagenan merupakan turunan polisakarida yang akan diketahui tubuh sebagai substansi asing sehingga mampu menyebabkan edema. Karagenan akan menyebabkan fosfolipid membran sel rusak dan menghasilkan asam arakidonat dengan bantuan enzim fosfolipase. Asam arakidonat akan memasuki jalur lipooksigenase dan siklooksigenase membentuk mediator inflamasi (leukotrien, prostaglandin, tromboksan, histamin, TNF- α dan lain-lain). Induksi karagenan secara subplantar akan meningkatkan kadar

siklooksigenase-2 (COX-2) yang akan dihambat oleh obat antiinflamasi [13].

Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol 96% daun semangi dilakukan untuk membandingkan edema pada kaki mencit antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan selama 180 menit. Periode pengamatan ini dilakukan berdasarkan durasi kerja

natrium diklofenak, dimana pemberiannya secara oral memiliki durasi kerja 2-4 jam [14]. Rata-rata ketebalan edema kaki mencit selama 180 menit terlihat pada Gambar 2. Pengukuran tebal kaki mencit pertama kali setelah induksi karagenan 1% terlihat pada menit ke-0.



Gambar 1. Rata-rata ketebalan edema setiap rentang waktu pada setiap kelompok

Adanya efek inflamasi ditunjukkan oleh penurunan tebal kaki mencit tiap waktu setelah induksi karagenan 1% yang digambarkan melalui penurunan nilai AUC total. Nilai AUC (*Area Under Curve*) adalah luas daerah bawah kurva yang menunjukkan hubungan tebal edema pada masing – masing tikus pada tiap satuan waktu (mm.jam). Semakin besar nilai AUC maka aktivitas

antiinflamasi obat dalam menurunkan tebal edema semakin kecil. Selanjutnya nilai penghambatan tebal (edema) yang dihasilkan oleh senyawa uji disebut dengan persen inhibisi edema.

Hasil rata-rata AUC total dan persen penghambatan inflamasi pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan ekstrak etanol 96% daun semangi dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata AUC total dan persen penghambatan inflamasi

Kelompok	AUC total±SD (mm.menit)	% penghambatan antiinflamasi ±SD
Kontrol (-)	10±0	0,00±0
Kontrol (+)	9,38±0	6,25±1,63
Dosis 0,4mg/20gBB	7,13±1,74	28,75±1,46
Dosis 0,6mg/20gBB	8,47±0,54	15,31±1,09
Dosis 0,8mg/20gBB	8,75±0,42	12,5±1,25

Berdasarkan hasil penelitian diketahui kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata nilai AUC terbesar yaitu yaitu 10±0 mm.menit yang menunjukkan bahwa Na-CMC sebagai pelarut

ekstrak etanol 96% daun semangi tidak memiliki efek anti inflamasi dengan persentase penghambatan inflamasi 0,00±0%. Kelompok kontrol positif natrium diklofenak memiliki rata-rata AUC 9,38±0

dengan % inhibisi $6,25 \pm 1,63\%$. Natrium diklofenak merupakan obat golongan NSAID yang telah terbukti memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat aktivitas COX-1 dan COX-2 [15]

Kelompok perlakuan ekstrak dengan dosis 0,4 mg/20gBB menunjukkan nilai rata-rata AUC total sebesar $7,13 \pm 1,74$ mm.menit; kelompok dosis 0,6 mg/20gBB sebesar $8,47 \pm 0,54$ mm.menit dan kelompok dosis 0,8mg/20gBB sebesar $8,75 \pm 0,42$ mm.menit. adapun nilai persen inhibisi dari ketia kelompok perlakuan ekstrak tersebut berturut-turut adalah $28,75 \pm 1,46$; $15,31 \pm 1,09$ dan $12,5 \pm 1,25\%$. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% daun semanggi memiliki aktivitas antiinflamasi.

Aktivitas antiinflamasi yang dihasilkan oleh ekstrak daun semanggi berkaitan dengan kandungan kimia yang terdapat didalamnya seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin. Berbagai penelitian *in silico*, *in vitro*, *in vivo* dan uji klinis menunjukkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas potensial sebagai antiinflamasi. Mekanisme aksi yang terlibat didalamnya adalah melalui penghambatan berbagai jalur sinyal inflamasi seperti NF- κ B, MAPK, penghambatan enzim proinflamasi (COX-1, COX-2 dan 5-LOX), dan penghambatan pelepasan sitokin proinflamasi (TNF α , IL-1 β , and IL-6) [16]. Senyawa alkaloid juga dapat berperan dalam aktivitas antiinflamasi. Berdasarkan hasil penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa alkaloid seperti *picrinine*, *matrine*, *shcolaricine* dan *vallersamine* dapat menghambat COX-1, COX-2 dan 5-LOX [17].

Selanjutnya senyawa tannin juga dalam penelitiannya terbukti memiliki efek antiinflamasi dengan memodulasi pelepasan sitokin inflamasi serta menghambat produksi *nitric oxide* (NO) dan prostaglandin [18]. Untuk senyawa saponin bekerja sebagai antiinflamasi dengan memodulasi sitokin terutama pada jalur NF- κ B, TLR4 dan MAPKs [19].

Perbandingan aktivitas antiinflamasi antar kelompok dianalisis secara statistik berdasarkan data persentase penghambatan inflamasi. Hasil uji normalitas dan homogenitas data menunjukkan nilai $\text{sig} < 0,05$ sehingga analisis non parametrik digunakan dalam penelitian ini, yaitu menggunakan *Kruskal-Wallis Test*. Studi aktivitas ekstrak etanol 96% daun semanggi menunjukkan aktivitas antiinflamasi pada seluruh kelompok, namun dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$). Uji *post hoc* lanjutan dengan *mann whitney u test* diketahui kelompok dosis 0,4mg/20gBB berbeda secara signifikan dengan kelompok dosis 0,6 mg/20gBB dan 0,8mg/20gBB dengan nilai $\text{sig} 0,018$

dan 0,017. Namun, kelompok 0,6 mg/20gBB tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok dosis 0,8 mg/20gBB. Perbedaan ini dapat terjadi dikarenakan pada dosis yang berbeda terkandung sejumlah senyawa aktif yang berbeda sehingga menghasilkan efek farmakologi yang juga berbeda. Pada penelitian ini dosis terbaik sebagai antiinflamasi adalah dosis 0,4 mg/20gBB [20] [21].

4.KESIMPULAN

Ekstrak etanol 96% daun semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap mencit (*Mus musculus*) dan perbedaan dosis ekstrak yang diberikan, berbeda signifikan terhadap aktifitas antiinflamasi ekstrak, dimana dosis 0,4 mg/20gBB adalah dosis terbaik sebagai antiinflamasi pada mencit.

5.UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Universitas PGRI Adi Buana Surabaya yang telah memberikan pendanaan pada penelitian ini, serta seluruh pihak yang telah membantu proses penelitian ini.

6.PENDANAAN

Penelitian ini didanai oleh Universitas PGRI Adi Buana melalui Hibah Adi Buana tahun 2023.

7.KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Karimah N, Khafidhoh N, Hardjanti TS, Hakim RI. The Period of Perineal Wound Healing in Postpartum Mothers Between The Decoction Water Treatments of Bihanong Leaves with Red Betel Leaves. GHMJ (Global Health Management Journal). 2019 Oct 31;3(3):107–16.
2. Rohmin A, Octariani B, Jania M. Faktor Risiko yang Mempengaruhi Lama Penyembuhan Luka Perineum pada Ibu Post Partum. 2017;8(3):449–54.
3. Qiftiyah M, Qonitun U. Pengaruh pemberian minum jahe merah terhadap penurunan intensitas nyeri luka perineum pada ibu nifas di BPM Permata Bunda Tuban. Jurnal Kebidanan. 2021 Aug 18;10(2):161–70.
4. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochemical Pharmacology. 2020 Oct;180:114147.

5. Katzung BG, editor. Basic & clinical pharmacology. Fourteenth edition. New York Chicago San Francisco Athens London Madrid Mexico City Milan New Delhi Singapore Sydney Toronto: McGraw-Hill Education; 2018. 1250 p. (A Lange medical book).
6. Putra KHP, Ma'arif B, Bhagawan WS. Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) terhadap Peningkatan Kepadatan Tulang Trabekular Femur pada Mencit (*Ms musculus* L.) Jantan [Internet]. [Malang]: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2018 [cited 2024 Jul 28]. Available from: <http://etheses.uin-malang.ac.id/13617/1/14670030.pdf>
7. Ma'arif B, Fihuda DAP, Muslikh FA, Syarifuddin S, Fauziyah B, Sari DP, et al. Studi In Silico Penghambatan Aktivasi Tlr2 Ekstrak Etanol Daun Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.). Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia. 2022 Jul 1;15(1):31–40.
8. Ma'arif B, Aditama APR, Muslikh FA, Sari DP, Purbosari I, Laswati H, et al. Efek Penghambatan Ekspresi ER β Bebas oleh Fraksi n-Butanol Daun Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) pada Sel hFOB 1.19: Inhibitory Effect of Free-ER β Expression by n-Butanol Fraction of Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) Leaves on hFOB 1.19 Cells. Jurnal Sains dan Kesehatan. 2021 Aug 31;3(4):475–81.
9. Ma'arif B, Agil M, Laswati H. The enhancement of Arg1 and activated ER β expression in microglia HMC3 by induction of 96% ethanol extract of *Marsilea crenata* Presl. leaves. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Jul 31];30(6). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2019-0284/html>
10. Rahmadanita FF, Agil M, Purwitasari N. Aktivitas Analgesik Ekstrak N-Heksana Daun *Marsilea crenata* Presl. dengan Metode Geliat pada Mencit. Journal of Islamic Pharmacy. 2021;6(2):68–72.
11. Ma'arif B, Elpasha AA, Suryadinata A, Dharma Dewi TJ, Maulina N, Agil M. Standardization of Semanggi (*Marsilea crenata* C. Presl.) Leaves from Benowo District, Surabaya for Standardized Herbal Raw Material. fitofarmaka JIF. 2023 Jun 27;13(1):20–30.
12. Hidayati SH. Uji Aktivitas Antiinflamasi Infusa Daun Pepaya Jepang (*Cnidocolus aconitifolius*) Pada Tikus Putih Galur Wistar Dengan Diinduksi Karagenan. Jurnal Ilmiah Farmasi Akademi Farmasi JemberR. 2024 Jul 27;7(1):44–50.
13. Susana W. Aktivitas Antiinflamasi Dekokta Akar *Eurycoma longifolia* Jack pada Mencit Jantan Galur Swiss Terinduksi Karagenin. [Yogyakarta]: Universitas Sanata Dharma; 2016.
14. Pangalila K, Wowor PM, Hutagalung BSP. Perbandingan efektivitas pemberian asam mefenamat dan natrium diklofenak sebelum pencabutan gigi terhadap durasi ambang nyeri setelah pencabutan gigi. eG [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2024 Jul 28];4(2). Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/egigi/article/view/13650>
15. Alfaro RA, Davis DD. Diclofenac. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/>
16. Ysrafil Y, Sapiun Z, Slamet NS, Mohamad F, Hartati H, Damiti SA, et al. Anti-inflammatory activities of flavonoid derivatives. ADMET DMPK. 2023 Jul 26;11(3):331–59.
17. Souto AL, Tavares JF, da Silva MS, Diniz M de FFM, de Athayde-Filho PF, Filho JMB. Anti-Inflammatory Activity of Alkaloids: An Update from 2000 to 2010. Molecules. 2011 Oct 11;16(10):8515–34.
18. Park M, Cho H, Jung H, Lee H, Hwang KT. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Tannin Fraction of the Extract from Black Raspberry Seeds Compared to Grape Seeds. Journal of Food Biochemistry. 2014;38(3):259–70.
19. Passos FRS, Araújo-Filho HG, Monteiro BS, Shanmugam S, Araújo AA de S, Almeida JRG da S, et al. Anti-inflammatory and modulatory effects of steroidal saponins and saponins on cytokines: A review of pre-clinical research. Phytomedicine. 2022 Feb 1;96:153842.
20. Monagas M, Brendler T, Brinckmann J, Dentali S, Gafner S, Giancaspro G, et al. Understanding plant to extract ratios in botanical extracts. Front Pharmacol. 2022 Sep 30;13:981978.
21. Nurfitri MM, de Queljoe E, Datu OS. The Test of Analgetic Effects of Ethanol Extracts of Kumis Kucing Leaves (*Ortosiphon aristatus* (Blume) Miq.) on *Rattus novergicus*. 2021;10..