

AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL DAUN INGGU (*Ruta angustifolia* [L.] Pers) PADA TIKUS PUTIH JANTAN DENGAN METODE INDUKSI KARAGENAN DAN RADIASI UV

Mega Ayu Kusniawati*¹, Dwi Ningsih², Rina Herowati²

¹* Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Adila Bandar Lampung

² Universitas Setia Budi Surakarta

ARTICLE INFORMATION

Received: 20 - 09 - 2023

Revised: 25 - 09 - 2023

Accepted: 29 - 09 - 2023

KEYWORD

Antiinflamasi, ekstrak daun inggu, induksi karagenan, radiasi UV. (Indonesia)

Antiinflammatory, inggu leaf extract, induction of carrageenan, UV radiation (English)

CORRESPONDING AUTHOR

Nama : Mega Ayu Kusniawati

Address: Bandar Lampung

E-mail : megaayukusniawati@gmail.com

No. Tlp : -

VOL. 01. NO. 01. HAL. 22-29

DITEBITKAN : 30 SEPTEMBER 2023

A B S T R A C T

Inflamasi merupakan suatu respon tubuh terhadap cedera. Salah satu tanda inflamasi adalah edema. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun inggu dan mengetahui dosis ekstrak etanol daun inggu yang memiliki aktivitas antiinflamasi paling optimal dengan metode induksi karagenan dan radiasi UV. Daun inggu diekstraksi dengan metode maserasi dengan etanol 96%. Pengujian dilakukan pada 25 ekor tikus dibagi dalam 5 kelompok yaitu kontrol negatif (CMC Na), kontrol positif (Natrium Diklofenak 4,5 mg/kg BB), ekstrak etanol daun inggu dengan dosis 25 mg, 50 mg dan 100 mg/kg BB. Pada metode induksi karagenan pengukuran aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan mengukur volume edema pada telapak kaki tikus yang diinduksi dengan lambda karagenan 0,8%. Pada metode radiasi UV pengukuran aktivitas antiinflamasi berdasarkan skor eritema akibat induksi radiasi UVB. Data yang diperoleh dilakukan analisa ANOVA dan LSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun inggu dosis 25 mg, 50 mg dan 100 mg/kg BB mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan metode induksi karagenan sedangkan dosis 50 mg dan 100 mg/kg BB mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan metode radiasi UV. Ekstrak etanol daun inggu dosis 100 mg/kg BB mempunyai aktivitas antiinflamasi paling optimal dan sebanding dengan kontrol positif pada kedua metode. Kandungan yang diduga berefek sebagai antiinflamasi yaitu flavonoid dan steroid.

Inflammation is a body's response to injury. One sign of inflammation is edema. This research aims to determine the anti-inflammatory activity of iga leaf ethanol extract and to know the dose of iga leaf ethanol extract which has the most optimal anti-inflammatory activity by induction method of carrageenan and UV radiation. The leaves were extracted with maceration method with 96% ethanol. Tests were performed on 25 rats divided into 5 groups: negative control (CMC Na), positive control (Diclofenac Sodium 4,5 mg / kg BW), ethanol extract of inggu leaf with dose 25 mg, 50 mg and 100 mg / kg BW. In the induction method of carrageenan measurement of anti-inflammatory activity was done by measuring the volume of edema on rat foot induced with lambda carrageenan 0.8%. In the UV radiation method measurement of anti-inflammatory activity based on erythema score due to induction of UVB radiation. The data obtained by ANOVA and LSD analysis to know the difference between treatment groups. The results showed that ethanol extract of leaves of doses 25 mg, 50 mg and 100 mg / kg BW had anti-inflammatory activity by induction method of carrageenan while dose 50 mg and 100 mg / kg BW had anti-inflammatory activity with UV radiation method. Leaf ethanol extract inggu dose of 100 mg / kg BW has the most optimal anti-inflammatory activity and is proportional to positive control in both methods. The content is suspected to have anti-inflammatory effects of flavonoids and steroids.

PENDAHULUAN

Inflamasi atau radang didefinisikan sebagai respon lokal jaringan mamalia yang mengalami luka akibat agen merugikan seperti bakteri, virus, jamur, parasit, reaksi antigen-antibodi, trauma mekanik, keracunan organik, anorganik serta benda asing lainnya. Tanda peradangan meliputi kemerahan, bengkak, panas, nyeri serta kehilangan fungsi (Patel *et al.* 2012). Obat-obat antiinflamasi nonsteroid (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 (Wilmana 1995). Obat AINS memiliki efek merugikan tubuh seperti tukak lambung (Tjay dan Rahardja 2007), menyebabkan nyeri abdomen, mual, anoreksia, erosi lambung, anemia, perforasi, dan diare (Brunton *et al.* 2010), pasien usia lanjut memiliki resiko yang lebih besar mengalami gangguan gastrointestinal yang serius (Champe 2013).

Ruta angustifolia [L.] Pers adalah nama lain dari tanaman inggu. Tanaman yang termasuk famili *Rutaceae* merupakan salah satu tanaman yang bermanfaat sebagai obat tradisional (Eman 2010). Penyakit yang dipercaya dapat diatasi dalam bentuk ramuan maupun tunggal sebagai obat penurun panas (antipiretik), penghilang rasa nyeri (analgetik), antiradang (antiinflamasi) (Mursito 2002). Hasil penelitian (Noer & Pratiwi 2016) uji kualitatif inggu juga memiliki kandungan kimia seperti flavonoid, steroid, tanin, kuinon. Hasil penelitian (Rakhmani 2013) senyawa kimia yang secara umum terkandung dalam tanaman inggu yaitu flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan kumarin. Hasil penelitian (Shuib *et al.* 2015) ekstrak inggu mengandung flavonoid total dan fenolik total yang memiliki efek antioksidan dan antibakteri, menurut Permatasari (2013) inggu mengandung minyak atsiri, rutin, rhamoglukosida, kuersetin flavonol.

Metode induksi karagenan merupakan pengukuran volume edema buatan pada kaki tikus yang diinduksi dengan lambda karagenan, sedangkan metode eritema ditunjukkan adanya kemerahan pada punggung hewan uji akibat iritasi sinar UV sehingga terjadi vasodilatasi yang diikuti dengan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah dan leukositosis lokal. Pada penelitian ini menggunakan pelarut etanol 96% dan metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi. Natrium diklofenak digunakan sebagai kontrol positif karena dapat menghambat siklooksigenase yang relatif nonselektif dan kuat, juga mengurangi bioavailabilitas asam arakhidonat (Tjay dan Rahardja 2002). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan ekstrak etanol daun inggu mempunyai efek antiinflamasi pada tikus putih jantan dengan metode induksi karagenan dan radiasi UV, mengetahui dosis ekstrak etanol daun inggu yang memberikan efek antiinflamasi paling optimal pada tikus putih jantan dengan metode induksi karagenan dan radiasi UV.

METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental dimana daun inggu yang diperoleh dari Tawangmangu Jawa Tengah, dibuat menjadi ekstrak kental dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% untuk diuji aktivitas antiinflamasi dengan metode induksi karagenan dan radiasi UV.

Bahan

Daun inggu (*Ruta angustifolia* [L.] Pers) dari Tawangmangu Jawa Tengah, bahan uji farmakologi yang digunakan antaralain karagenan, etanol 96 %, CMC-Na, dan natrium diklofenak, *aquadest*, tikus putih jantan yang berumur 2-3 bulan dan berat badan sekitar 150-300 gram.

Alat

Mesin penyerbuk, ayakan no 40, neraca analitik, corong, botol untuk maserasi, kertas saring, *rotary evaporator*, *beaker glass*, gelas ukur, cawan porselen, mortir, stamper, *waterbath*, *moisture balance* MB-45 untuk menetapkan pengeringan serbuk, alat pengukur edema kaki tikus *Pletysmograph*, lampu UV exotera.

Pembuatan ekstrak etanol daun inggu

150 g serbuk daun inggu dimaserasi dengan etanol 96% sebanyak 1500 ml dan selama 5 hari terlindung dari cahaya. Cairan hasil ekstraksi disaring dengan kain flanel. Ampas disaring

dengan cara yang sama dan dibiarkan selama 2 hari sambil ssekali diaduk. Kemudian filtrat dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C.

Identifikasi kandungan senyawa ekstrak etanol daun inggu

Identifikasi senyawa menggunakan metode reaksi kimia, dilakukan dengan cara menyiapkan larutan uji ekstrak etanol daun inggu dan reaksikan dengan pereaksi uji. Reaksi kimia yang terjadi ditandai dengan perubahan warna.

Uji aktivitas antiinflamasi secara induksi karagenan

Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan metode pembuatan edema pada kaki tikus dengan induksi karagenan. Pengujian aktivitas antiinflamasi menggunakan tikus jantan putih, umur 2-3 bulan dengan berat badan rata-rata 150-300 g. Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 25 ekor yang secara acak dibagi menjadi 5 kelompok uji, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I: kontrol negatif (CMC-Na), kelompok II: kontrol positif (Na-Diklofenak dosis 4,5 mg/kg BB), kelompok III: ekstrak dosis 25 mg/kg BB, kelompok IV: ekstrak dosis 50 mg/kg BB, kelompok V: ekstrak dosis 100 mg/kg BB. Hewan uji selanjutnya ditimbang, ditempatkan pada masing-masing kelompok secara acak dan dipuasakan selama 8 jam. Pengujian dilakukan selama 24 jam dimana sebelum perlakuan diukur volume edema kaki tikus sebagai T0. Masing-masing tikus diberi sediaan uji sesuai dengan kelompok perlakuan, setelah 1 jam pemberian sediaan, hewan uji diinduksi dengan lambda karagenan 0,8%. Setelah 0,5 jam dilakukan pengukuran volume edema kaki tikus menggunakan alat *pletysmograph* dan dilanjutkan pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6 dan 24. Hasil pengukuran tersebut digunakan untuk menghitung AUC (*Area Under Curve*) dan dilanjutkan menghitung DAI (daya antiinflamasi) pada masing-masing hewan uji dengan rumus sebagai berikut:

$$AUC_{n-1}^n = \frac{V_{t_{n-1}} + V_{t_n}}{2} (t_n - t_{n-1})$$

Keterangan :

$V_{t_{n-1}}$: volume edema rata-rata pada t_{n-1}

V_{t_n} : volume rata-rata pada t_n

$$DAI = \frac{AUC_k - AUC_p}{AUC_k} \times 100 \%$$

Keterangan :

AUC_k : AUC kurva volume edema total terhadap waktu untuk kontrol negatif

AUC_p : AUC kurva volume edema total terhadap waktu untuk kelompok perlakuan tiap individu.

Uji aktivits antiinflamasi secara induksi radiasi UV

Hewan uji dihilangkan bulunya dengan ukuran 1,5 x 2,5 cm pada bagian punggung 18 jam sebelum perlakuan. Hewan uji diberi perlakuan secara oral 30 menit. Sebelum digunakan alat dipanaskan selama 30 menit sebelum disinari UV. Hewan uji disinari sinar UV dengan jarak 10 cm selama 5 jam, kemudian eritema yang terbentuk diamati pada jam ke 6, 12, 24, 48 dan 72. Skor eritema ditentukan berdasarkan tabel 1.

Tabel 1. Skor derajat iritasi pada eritema (Vogel 2002)

Reaksi kulit	Skor
Tanpa eritema	0
Sangat sedikit eritema (hampir tidak terlihat)	1
Eritema jelas terlihat (bintik kemerahan)	2
Eritema sedang sampai berat (merah merata)	3
Eritema berat (gelap merah, menebal dan kasar)	4

Analisa data

Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *Kolmogorrov Smirrnov* untuk melihat distribusi data dan dianalisis dengan uji *Levene* untuk melihat homogenitas data. Jika data terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji analisis varian

(ANOVA) satu arah dengan taraf kepercayaan 95 % dan dilanjutkan uji LSD untuk mengetahui ada atau tidak nya perbedaan bermakna.

HASIL & PEMBAHASAN

Hasil pembuatan ekstrak etanol daun inggu.

Daun inggu sebanyak 1250 g dikeringkan setelah dikeringkan beratnya menjadi 375 g sehingga persentase berat kering terhadap berat basah adalah 30%. Ekstrak kental yang diperoleh dari proses maserasi 150 g serbuk daun inggu adalah sebesar 24,04 g dan diperoleh rendemen ekstrak sebesar 16,03%.

Hasil identifikasi kandungan senyawa ekstrak etanol daun inggu

Identifikasi kandungan senyawa ekstrak daun inggu dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun inggu. Hasil identifikasi secara kualitatif dengan reaksi warna terhadap ekstrak daun inggu, dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil identifikasi ekstrak daun inggu

Kandungan kimia	Pereaksi	Hasil	Kesimpulan ekstrak
Flavonoid	Mg + HCl _{pekat}	Terbentuk warna jingga	+
Tanin	FeCl ₃	Terbentuk warna hijau kehitaman	+
Steroid	Lieberman-burchard	Terbentuk biru atau hijau	+
Saponin	Air panas	Terbentuk busa	-

Keterangan

+ = mengandung senyawa

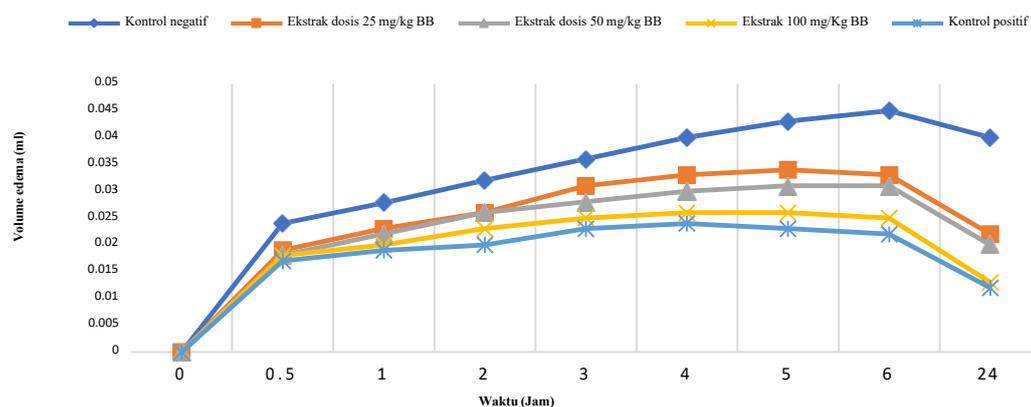
- = tidak mengandung senyawa

Penetapan dosis

Dosis sediaan uji diberikan berdasarkan hasil orientasi dosis yang setara dengan dosis lazim yang digunakan di masyarakat, yaitu 1 genggam daun inggu.

Hasil uji efek antiinflamasi dengan metode induksi karagenan

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan berupa volume subplantar kaki tikus dari jam ke-0,5 hingga jam ke-6 dan jam ke-24 setelah induksi karagenan Berdasarkan hasil rata-rata volume edema pada kaki tikus diketahui bahwa semua kelompok perlakuan volume edema meningkat 30 menit setelah diinduksi dengan λ karagenan. Penurunan volume edema terjadi karena pemberian sediaan uji yang dapat menghambat volume edema yang terbentuk. Hasil rata-rata volume edema dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil uji efek antiinflamasi dengan metode induksi karagenan

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa semua kelompok ekstrak etanol daun inggu terdapat perbedaan bermakna dengan kontrol negatif sehingga membuktikan bahwa kelompok ekstrak etanol daun inggu dapat berefek sebagai antiinflamasi. Kelompok ekstrak etanol daun inggu dosis 100 mg/kg BB sebanding dengan kelompok kontrol positif natrium diklofenak yang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rata-rata AUC_{total} dan rata-rata DAI (%)

Perlakuan	Rata-rata AUC _{total} ± SD	Rata-rata % DAI ± SD
Kontrol negatif (CMC-Na)	0,965±0,033 ^b	-
Ekstrak dosis 25 mg/kg BB	0,654±0,062 ^{ab}	32,36±5,867 ^b
Ekstrak dosis 50 mg/kg BB	0,627±0,043 ^{ab}	34,96±4,142 ^b
Ekstrak dosis 100 mg/kg BB	0,495±0,061 ^{ab}	48,71±5,569
Na Diklofenak dosis 4,5 mg/kg BB tikus	0,430±0,031 ^a	54,65±3,738

Keterangan :

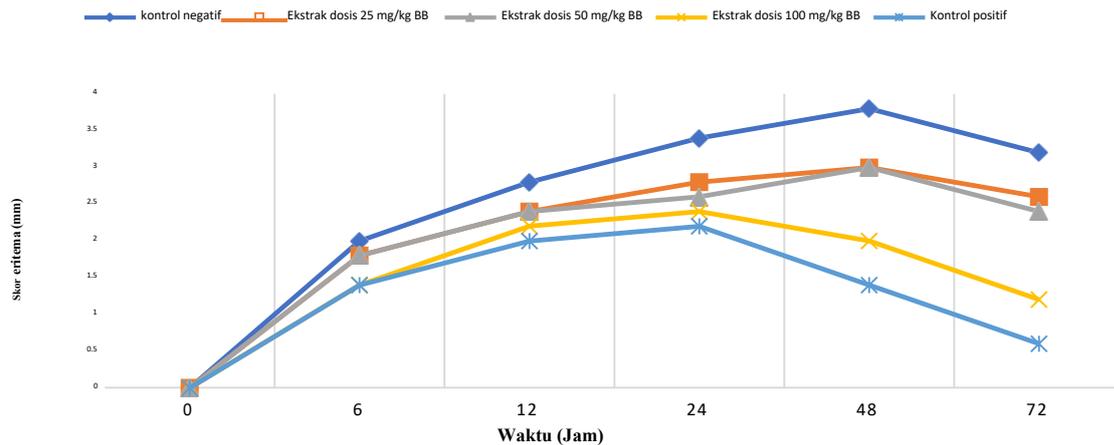
A : berbeda bermakna dengan kontrol negatif pada uji LSD

B : berbeda bermakna dengan kontrol positif pada uji LSD

Aktivitas antiinflamasi dinyatakan dalam daya antiinflamasi. Berdasarkan hasil DAI (daya antiinflamasi) ekstrak etanol daun inggu dosis 100 mg/kg BB diasumsikan bahwa pada dosis tersebut memiliki lebih banyak kandungan senyawa aktif dan jumlah yang terabsorpsi lebih banyak sehingga dapat memberikan efek antiinflamasi lebih baik dari dosis 25 mg dan 50 mg/kg BB. Hasil identifikasi senyawa pada ekstrak etanol daun inggu mengandung steroid, flavonoid dan tanin, sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Senyawa yang memberikan efek antiinflamasi adalah flavonoid dan steroid sehingga pada penelitian ini yang diduga sebagai antiinflamasi adalah flavonoid dan steroid. Senyawa flavonoid dapat menghambat enzim COX dan lipooksigenase (Narayana *et al.* 2001). Penghambatan jalur COX dan lipooksigenase secara langsung juga menyebabkan penghambatan biosintesis eikosamoid dan leukotrien, flavonoid dapat menghambat akumulasi leukosit di daerah inflamasi (Panda *et al.* 2009; Kumbhare & Sivakumar 2011, diacu dalam Zaini *et al.* 2016). Efek antiinflamasi juga didukung oleh aksinya sebagai antihistamin, histamin adalah salah satu mediator inflamasi yang pelepasannya di stimulasi oleh pemompaan kalsium ke dalam sel, flavonoid dapat menghambat pelepasan histamin dari sel *mast*, mekanisme lain dari flavonoid yaitu menstabilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) bereaksi dengan senyawa reaktif dari radikal sehingga radikal menjadi inaktif (Nijveldt *et al.* 2001, diacu dalam Zaini *et al.* 2016). Steroid bekerja dengan menghambat aktivitas fosfolipase sehingga mencegah pelepasan asam arakhidonat serta memblok jalur siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga mediator-mediator inflamasi tidak dapat terbentuk (Katzung 2002). Steroid menghambat produksi berbagai faktor inflamasi yang penting seperti interleukin, sitokin dan agen kemotaksis. Penurunan pelepasan dari agen-agen tersebut menyebabkan penurunan sekresi dari enzim lipolitik dan proteolitik, sehingga migrasi sel leukosit pun berkurang ke daerah yang meradang (Grover *et al.* 2007).

Hasil uji efek antiinflamasi dengan metode radiasi UV

Pada penelitian ini dilakukan untuk membuktikan efek antiinflamasi ekstrak etanol daun inggu pada punggung tikus yang ditandai dengan mean skor eritema. Berdasarkan grafik pada gambar di atas bahwa eritema pada tikus muncul 6 jam hingga jam ke 72 setelah penyinaran dengan lampu UVB. Pemberian sediaan uji dapat menghambat eritema yang muncul dibuktikan dengan penurunan skor eritema.



Gambar 2. Hasil uji efek antiinflamasi dengan metode radiasi UV

Keterangan :

- a : berbeda bermakna dengan kontrol negatif pada uji LSD
- b : berbeda bermakna dengan kontrol positif pada uji LSD

Tabel 4. Rata-rata mean skor eritema

Perlakuan	Rata-rata mean skor eritema \pm SD
Kontrol negatif (CMC-Na)	2,53 \pm 1,38 ^b
Ekstrak dosis 25 mg/kgBB	2,10 \pm 1,11 ^b
Ekstrak dosis 50 mg/kg BB	2,03 \pm 1,07 ^{ab}
Ekstrak dosis 100 mg/kg BB	1,53 \pm 0,88 ^a
Na Diklofenak dosis 4,5 mg/kg BB	1,27 \pm 0,84 ^a

Keterangan :

- a : berbeda bermakna dengan kontrol negatif pada uji LSD
- b : berbeda bermakna dengan kontrol positif pada uji LSD

Hasil uji statistik tabel 4 menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun inggu dosis 50 mg dan 100 mg/kg BB berbeda bermakna dengan kontrol negatif CMC Na, sehingga membuktikan bahwa ekstrak daun inggu mempunyai efek antiinflamasi pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun inggu dosis 100 mg/kg BB sebanding dengan kelompok kontrol positif natrium diklofenak sehingga pada dosis tersebut memberikan efek antiinflamasi paling tinggi yang diduga berasal dari senyawa flavonoid dan steroid. Menurut Shuib *et al.* (2015) daun inggu memiliki kandungan flavonoid. Senyawa flavonoid dapat menghambat enzim COX dan lipooksigenase (Narayana *et al.* 2001). Flavonoid diketahui mampu menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α (Tumor necrosis factor- α), IL-1 β (Interleukin- β) dan IL-6 (Interleukin-6). Mekanisme flavonoid juga menghambat aktivasi faktor transkripsi seperti TNF-kB (*nuclear factor-kB*) sehingga mengganggu ekspresi protein dari INOS dan COX-2 (Nijveldt *et al.* 2001, diacu dalam Zaini *et al.* 2016). Steroid bekerja dengan menghambat aktivitas enzim fosfolipase sehingga mencegah pembentukan asam arakhidonat yang diperlukan untuk mengaktivasi mediator-mediator inflamasi.

PENUTUP

Hasil penelitian aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun inggu pada tikus putih jantan dengan metode induksi karagenan dan radiasi UV dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun inggu dosis 25 mg, 50 mg, 100 mg/kg BB mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan metode induksi karagenan sedangkan dosis 50 mg dan 100 mg/kg BB mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan metode radiasi UV dan ekstrak etanol daun inggu dosis 100 mg/kg BB tikus mempunyai aktivitas antiinflamasi paling optimal dan sebanding dengan kontrol positif pada kedua metode.

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO. 2010. *Goodman & Gilman: manual farmakologi dan Terapi*. Sukandari EY, Adnyana IK, Sigit JI, Sasongko LDN, Anngadiredja K, penerjemah; Manurung J, Aini N, Hadinata AH, Fazriyah Y, Vidhayanti H, editor. Jakarta: ECG Terjemahan dari: *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. hlm 398-409.
- Eman A, Eweis M, Elbadry M. 2010. *A New Furoquinoline Alkaloid With Antifungal Activity From the Leaves of Ruta Chalepensis L, Drug Discoveries & Therapeutics*. 2010, 4 (6), 399-404.
- Grover VKR, Babu, Bedi SPS. 2007. Steroid Therapy – Current Indications in Practice. *Indian Journal of Anaesthesia*. 51 (5) : 389-393.
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Buku 2. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Penerjemah; Jakarta: Salemba Medika. Terjemahan dari Basic & Clinical Pharmacology. 8th ed. hlm 449-462.
- Kumbhare MT, Sivakumar. 2011. *Anti-inflammatory and antinociceptive activity of pods of Caesalpinia pulcherrima*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol. 01 (07) ; 2011 : 180-184.
- Mursito Bambang. 2002. *Ramuan Tradisional untuk Penyakit Malaria*. Jakarta: Penebar Swadaya hlm 41,42,43.
- Narayana KR, Reddy, Chaluvadi. 2001. Bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects and Therapeutic Potential. *Indian Journal Pharmacology*. 2-16.
- Nijveldt RJ, E Van Nood, D Van Hoorn, P G Boelens, K Van Norren, P Van Leeuwen. 2001. *Flavonoids : a Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications*. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 74 : 418-25.
- Noer S, Pratiwi RD. 2016. Uji kualitatif fitokimia daun *Ruta Angustifolia*. *Jurnal Biologi Fakultas Teknik, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indraprasta PGRI* 9(3): 200-206
- Panda BBK, Gaur ML, Kori LK, Tyagi RK, Nema C S, Sharma, A K Jain, 2009. *Antiinflammatory and Analgesic Activity of Jetropa gossypifolia in Experimental Animal Models*. *Global Journal of Pharmacology*. Vol 3 : 01-05.
- Patel M, Murugananthan, Gowda KPS. 2012. In Vivo Animal Models in Preclinical Evaluation of Anti-Inflammatory Activity- A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 1 : 01-05, ISN 2277-3657
- Permatasari M I. 2013. Uji aktivitas antibakteri secara in vivo fraksi semipolar ekstrak etanol batang inggu (*Ruta angustifolia* [L.] Pers) terhadap mencit yang diinfeksi *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus mutans*. Fakultas Farmasi. Universitas Muhamadyah Surakarta. Surakarta.
- Rakhmany Hardina. 2013. Aktivitas larvasida ekstrak etanol daun inggu (*Ruta angustifolia* [L.] Pers) terhadap larva nyamuk *Anopheles aconitus* dan *Anopheles maculatus* beserta profil kromatografinya. Fakultas Farmasi, Universitas Muhamadyah Surakarta. Surakarta.
- Shuib NA, Iqbal A, Sulaiman FA, Razak I, Susanti D. 2015. *Antioxidant and Antibacterial Activities of Ruta angustifolia Extract*. aDepartment of Biotechnology, Kulliyah of Science, International Islamic University of Malaysia. *Jurnal Teknologi (Sciences & Engineering)* 77:25 101–105.

Tjay TH, Kirana. 2002. *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Ed ke-5. Jakarta : PT. Elexmedia Komputindo Kelompok Gramedia. hlm 313.

Tjay TH, Rahardja K. 2007. *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Ed ke-6. Jakarta : PT. Elex media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia. hlm 321-347.

Wilmana PF. 1995. *Analgesik Antipiretik Antiinflamasi Nonsteroid dan Obat Pirai*. Dalam: Ganiswara S G,ed. *Farmakologi dan Terapi*. Ed ke-4. Jakarta: Penerbit Gaya Baru.

Zaini M, Agung B, Khoerul A. 2016. Uji efek antiinflamasi ekstrak etanol herba lampasau (*Diplazium esculentum* Swartz) terhadap mencit jantan yang diinduksi karagenan- γ . *Jurnal Pharmascience*.03.02 hlm: 119-130.