UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EXSTRAK ETANOL RIMPANG ANDONG MERAH (Cordyline fruticosa (L.) A Chev) PADA UDEMA KAKI TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI KARAGENAN

N. W. Bogoriani*, E. P. Siregar dan I W. Suirta

Program Studi Kimia, FMIPA, Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Bali, Indonesia Email: wayanbogoriani@unud.ac.id

ABSTRAK

Rimpang andong merah (*Cordyline fruticosa*) ialah tumbuhan obat yang mengandung saponin yang dikenal selaku antiinflamasi. Tujuan riset ini adalah menguji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol rimpang andong merah. Analisis fitokimia dilakukan secara kualitatif dengan uji fitokimia menggunakan reagen pereaksi warna sedangkan uji aktivitas antiinflamasi dengan menggunakan 25 ekor tikus Wistar yang diinduksi dengan karagenan kemudian dikelompokkan menjadi 5 yaitu; (P₁) kontrol negatif, (P₂) kontrol positif, serta (P₃, P₄, dan P₅) kelompok ekstrak uji dengan dosis 125, 250, dan 500 mg/kg BB. Hasil uji fitokimia menunjukkan ekstrak tersebut terdapat senyawa golongan alkaloid, steroid, fenolik, flavonoid, dan saponin. Dari hasil uji aktivitas antiinflamasi, pemberian ekstrak dosis 125 mg/kg BB memberikan hambatan inflamasi sebesar 65,876% sebaliknya dosis 250 mg/kg BB dapat menghambat inflamasi sebesar 59,994% dan dosis 500 mg/kg BB memberikan hambatan inflamasi sebesar 73,908% selama 360 menit pengamatan. Hasil uji analisis *probit* memberikan nilai ED₅₀ sebesar 158,48 mg/kg BB.

Kata kunci: aktivitas antiinflamasi, andong merah, ekstrak, rimpang.

ABSTRACT

Rhizome of red andong (*Cordyline fruticosa* (L.) A. Chev) is a medicinal plant that contains saponins known to be anti-inflammatory. The research aimed to assess the anti-inflammatory activity of the rhizome ethanol extract of red andong. Phytochemical analysis was done qualitatively by using phytochemical reagents. Anti-inflammatory activity was evaluated using 25 *Sprague Dawley* male rats which had been divided into five groups: negative control (P_1), positive control (P_2), and group P_3 , P_4 , and P_5 given extract at doses of 125; 250; and 500 mg/kgBW, respectively. A phytochemical study revealed that the rhizome ethanol extract consisted of alkaloids, steroids, phenolic, flavonoids and saponins compounds. The anti-inflammatory activity test showed that the administration of the extract at a dose of 125 mg/kgBW resulted in an inflammatory inhibition of using 65,876%, on the other hand, a dose of 250 mg/kgBW could inhibit inflammation by 59,994%, and a dose of 500 mg/kgBW had the inflammatory inhibition of 3,908% for 360 minutes of observation. The results of the probit analysis gave an ED₅₀ value of 158,48 mg/kgBW.

Keywords: anti-inflammatory activity, extract, rhizome, red andong.

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah suatu reaksi perlindungan karena cedera jaringan yang diakibatkan trauma fisik, ataupun adanya gangguan zat kimia serta mikroba. Inflamasi bertujuan untuk menginaktivasi dari organisme, menyingkirkan zat iritan, serta mengendalikan fungsi jaringan rusak (Mycek *et al.*, 2001). Kulit merupakan bagian organ terluar yang rentan mengalami cedera maupun peradangan oleh kuman sehingga berdampak pada inflamasi

(Murphy *et al.*, 2000; Chi *et al.*, 2003). Karakteristik inflamasi yakni pembengkakan (edema), kemerahan (rubor), nyeri (dolor), gangguan fungsi jaringan (fungsio laesa), dan demam (kalor) (Price *et al.*, 2000).

Obat antiinflamasi terdiri dari 2 jenis yakni kelompok non steroid dan kelompok steroid. Obat kelompok steroid berperan sebagai inhibisi fosfolipase. Adapun dampak dari Obat kelompok steroid yaitu sakit kepala, kerusakan ginjal, iritasi gastrointestinal, depresi, diare, pankreatitis dan terkadang pengobatan ini berbahaya dan tidak berkhasiat dalam sebagian permasalahan. Sedangkan obat

antiinflamasi kelompok non steroid adalah obat analgetik lemah, antiflogistik, yang bekerja bukan sebagai inhibitor fosfolipase, salah satunya sebagai penghambat siklooksigenase.

Salah satu strategi untuk pengembangan obat adalah penggunaan tanaman obat. Penggunaan bahan alam atau obat tradisional menjadi alternatif sebagai agen antiinflamasi. Berbagai komponen pada tumbuhan secara empiris telah digunakan untuk menjaga kesehatan dan pengobatan. Penggunaan tumbuhan sebagai obat telah diwariskan secara turun temurun seperti yang tertulis dalam skrip kuno Lontarak pabbura (Sulsel), Daun Lontar Husodo (P.Jawa), Serat racikan wulan dalem, Dokumen Serat Primbon Jambi dan Usadha (P.Bali) (Wasito, 2006).

Andong merah (*Cordyline fruticosa* (L.) A Chev.) merupakan salah satu tanaman yang banyak digunakan sebagai obat terapi tradisional diantaranya untuk mencegah pendarahan (hemostatik), batuk berdarah/TBC, diare, dan meredakan bengkak akibat memar (antiswelling). Ekstrak andong juga dapat mencegah menstruasi yang banyak, urin berdarah, wasir berdarah, disentri, dan nyeri pada lambung serta ulu hati (Bogoriani *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian tentang khasiat tanaman andong merah juga telah dilaporkan. Peneliti sebelumnya melaporkan aktivitas ekstrak metanol daun andong merah mengandung senyawa antitioksidan yang bertindak sebagai antidiabetes pada tikus wistar obesitas (Bogoriani et.al., 2019), ekstrak saponin daun andong memiliki aktivitas antiobesitas dan hipolipidemik (Bogoriani et. al., 2019), dan senyawa saponin pada daun Andong merah mampu mengurangi kadar kolesterol pada plasma dan cairan empedu dalam usus (Bogoriani et.al., 2015). Pada ekstrak andong merah juga dilaporkan mempunyai aktivitas hipolipidemik pada plasma darah tikus wistar. Ekstrak rimpang andong merah (30 mg/kgBB & 70 mg/kgBB) dilaporkan mampu mengurangi kadar lemak plasma masing-masing kolesterol total (39,71% dan 39,75%), kolesterol LDL (80,23% dan 82,25%), TG (43,90% dan 51,74%); VLDL (44,29% dan 51,75%); rasio total kolesterol / HDL-C (48,75% dan 53,44%), dan peningkatan kolesterol HDL (21.10% dan 33.25%) (Bogoriani and Ariati. 2018).

Berdasarkan uji fitokimia, ditunjukkan bahwa ekstrak rimpang andong merah mengandung saponin steroid. Saponin mampu mengurangi kadar COX-2 (Cyclooxygenase-2) sehingga inflamasi menjadi terhambat (Bogoriani and Ariati, 2018). Menurut Bogoriani dkk. (2007) struktur saponin fraksi n-butanol daun andong merah adalah saponin steroid turunan spirostan dengan mengikat 3 gula (diduga 2 gula merupakan ramnosa dan 1 gula merupakan fruktosa) serta memiliki 3 orientasi ikatan glikosidik (dua orientasi ikatan dua α-Lramnopiranosida dan satu β-D-fukopiranosida yang terjadi baik secara antar dan intra. Peneltian Wijaya et al., (2015) menunjukkan bahwa ekstrak n-heksana daun andong merah mengandung steroid, dan memiliki saponin aktivitas antiinflamasi terhadap tikus wistar jantan (Ratus norvegicus) galur Sparaque Dawley yang telah diinduksi secara subplanar dengan 0,1 mL larutan karagenin 1%. Kang (2019) melaporkan bahwa akar Platycodon grandiflorum, mengandung platycoside E, platycodin D3, dan platycodin D yang merupakan saponin glikosilasi. Enzim-glukosidase dari bakteri hipertermophilic (Dictyoglomus turgidum) mendeglukosilasi saponin glikosilasi menjadi saponin deglikosilase (deglukosilasi platycodin D). Aktivitas antiinflamasi senyawa platycodin D pada ekstrak Platycodi radix yang terdeglukosilasi lebih tinggi dari pada platycoside E, platycodin D3, platycodin D, dan baicalein.

Penggunaan empiris rimpang andong merah oleh masyarakat untuk mencegah inflamasi dan belum adanya penelitian yang mempelajari aktivitas antiinflamasi dari rimpang andong merah maka pada riset ini dilaksanakan percobaan aktivitas antiinflamasi pada ekstrak etanol rimpang andong merah serta mengidentifikasi kandungan senyawanya.

MATERI DAN METODE

Bahan

Adapun Bahan yang dipakai pada riset ini yaitu rimpang andong merah. Bahan diambil disekitar wilayah Batubulan, Gianyar. Sedangkan untuk hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan *Rattus novergicus galur Sprague Dawly* berumur 1,5-2 bulan dengan berat badan berkisar antara 150-200 gram. Hewan uji diberi makanan pelet merk ABS dengan air mineral secara ad libitum.

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Etanol 96%, Merkuri, H₂SO₄, HCl, FeCl₃, Mg, pereaksi Wagner (aquades, kalium iodida, dan iodin), asam asetat anhidrat, kloroform, lambda karagenan 1% sebagai induktor inflamasi, aquades sebagai Kontrol negatif & natrium diklorofenak sebagai Kontrol positif, serta natrium klorida pro injeksi (infusa) 0,99%.

Alat

Peralatan yang dipakai dalam riset ini yaitu neraca analitik, neraca hewan, gelas beker, gelas ukur, botol vial, labu ukur (10 mL dan 100 mL), gelas ukur, corong pisah, botol semprot, blender, *rotary evaporator*, pipet volume 1 mL dan10 mL, pipet tetes, aluminium foil, kertas saring, spatula, mortar, spuite injeksi, sonde, blender, plestismometer manual, pengukur waktu, penjepit, inkubator, spektro LC-MS/MS.

Cara Kerja

Preparasi Sampel

Sampel rimpang Andong merah dikumpulkan secara bertahap dari Batubulan, Gianyar selanjutnya dibersihkan dengan air, selanjutnya dipotong sampai halus. Sampel rimpang dikeringkan di udara terbuka pada suhu kamar dan selanjutnya diblender sehingga diperoleh serbuk.

Ekstraksi rimpang

Sebanyak ±500 g serbuk rimpang andong merah dimaserasi dengan etanol 96% secara berulang-ulang hingga diperoleh filtrat bening, lalu difiltrasi. Pelarut pada ekstrak etanol dipekatkan dengan *rotary vacuum evaporator* sampai dihasilkan ekstrak kental. Ekstrak tersebut selanjutnya digunakan untuk pengujian antiinflamasi.

Uji fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan terhadap metabolit sekunder dengan pereaksi yang spesifik seperti alkaloid menggunakan pereaksi wagner dan mayer, saponin menggunakan HCl, fenol menggunakan FeCl₃, flavonoid menggunakan Mg dan HCl, sedangkan terpenoid dan steroid menggunakan pereaksi LB (Liebermann Burchard).

Uji aktivitas antiinflamasi

Penelitian ini menggunakan tikus sebanyak 25 dan dikelompokkan menjadi 5 yaitu; Kelompok kontrol (-), Kelompok kontrol (+), serta Kelompok hewan uji. Setiap kelompok diisi 5 ekor. Sebelum dilakukan percobaan, selama 12 hingga 18 jam, tikus tidak diberi pakan. Setiap tikus ditimbang dan kaki kiri diberikan tanda sebagai tempat untuk injeksi karagenan. Selanjutnya kaki tersebut dimasukkan ke plestimometer dan dicatat Volume awal (Vo) kaki tikus. Selanjutnya, setiap kelompok uji diberi

perlakuan secara per oral dengan ketentuan sebagai berikut.

- a) kelompok P₁ (kontrol -) diberi aquades.
- b) kelompok P₂ (kontrol +) diberi Larutan natrium diklorofenak 5 mg/kgBB.
- c) kelompok P₃ (perlakuan I) diberi larutan ekstrak kental dengan dosis 125 mg/kgBB.
- d) kelompok P₄ (perlakuan II) diberi larutan ekstrak kental dengan dosis 250 mg/kgBB.
- e) kelompok P₅ (perlakuan III) diberi larutan ekstrak kental dengan dosis 500 mg/kgBB.

Diasumsikan bahwa tiap berat badan tikus rata-rata sebesar 200 g dan diberikan larutan uji dengan volume sebanyak 2 mL. Setelah 1 jam, diinjeksikan setiap telapak kaki yang sudah diberi tanda dengan larutan Karagenan. Satu jam kemudian, perubahan volume cairan diukur sebagai Vt. Setiap 1 jam dilakukan pengukuran selama 6 jam.

Perhitungan Persen Inflamasi

Persen inflamasi dapat dihitung dengan rumus berikut ini.

% inflamasi =
$$\frac{v_t - v_o}{v_o} \times 100\%$$
 (1)

Keterangan:

 V_t = volume inflamasi saat waktu t V_o = volume kaki tikus normal

Persen hambatan inflamasi dihitung dengan rumus berikut ini

Persen hambatan inflamasi
$$=\frac{a-b}{a} \times 100\%$$
 (2)

dimana:

a = volume inflamasi saat waktu tb = Persen inflamasi Kelompok perlakuan.

Analisis Data

Hasil riset ini diuji secara statistic melalui uji probit untuk mengetahui nilai ED_{50} melalui persamaan regresi linier antara nilai probit dengan log dosis, y=a+bx. Analisis dilanjutkan dengan ANOVA satu jalan menggunakan program SPSS dengan hipotesis statistik sebagai berikut, H_0 : tidak ada perbedaan bermakna antara nilai persentase hambatan inflamasi minimum 1 pasang kelompok uji per satuan waktu. H_1 : ada perbedaan bermakna antara nilai persentase hambatan inflamasi minimum 1 pasang klompok uji per satuan waktu.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Rimpang andong merah

Rimpang andong merah yang digunakan dalam penelitian, berasal dari wilayah Batubulan Gianyar. Sampel rimpang andong merah yang digunakan sebanyak ± 500 gkemudian di ekstraksi dengan etanol secara berulang senyawa aktif keluar dari serbuk tersebut. Pelarut tersebut diuapkan dengan rotary vacuum evaporator hingga mengental. Ekstrak kental yang diperoleh selaniutnya digunakan untuk penguiian antiinflamasi. Ekstraksi menggunakan etanol bertujuan untuk menarik komponen non polar maupun polar dari rimpang andong merah. Penggunaan pelarut etanol 96% dikarenakan menurut Rostagno et al. (2009), etanol memiliki toksisitas yang lebih rendah daripada metanol karena etanol memiliki toksik minimum lebih tinggi daripada metanol. Penelitian Olson et al.. (2012) melaporkan bahwa nilai toksisitas etanol sebesar 700 mg/kgBB sedangkan metanol 100 mg/kgBB.

Dari ±500 g rimpang andong merah diperoleh rendemen ekstrak kental etanol sebanyak 11,20% yang berwarna coklat. Ekstrak kental selanjutnya diidentifikasi secara fitokimia untuk mengetahui kandungan metabolit sekundernya dan diuji aktivitas antiinflamasinya.

Hasil Identifikasi Ekstrak Etanol Rimpang Andong Merah secara fitokimia

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Rimpang andong merah

Golongan Senyawa	Hasil Identifikasi
Alkaloid	+
Saponin	+
Fenolik	+
Flavonoid	+
Terpenoid	-
Steroid	+

Keterangan : + (terdeteksi) - (tidak Terdeteksi)

Tabel 1 membuktikkan bahwa Ekstrak etanol rimpang andong merah mengandung senyawa Alkaloid, Saponin, Fenolik, Flavonoid, & Steroid, yang mana semua senyawa tersebut berpotensi sebagai agen antiinflamasi. Hal tersebut juga didukung oleh penelitian Bogoriani & Ariati (2018), ketika dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan metanol ternyata hasil analisis fitokimia membuktikkan

Ekstrak tersebut terdapat Alkaloid, Saponin, Steroid, fenol & flavonoid. Kadar senyawa flavonoid yang diperoleh adalah 19,14 mg/100 QE; polifenol 891,56 mg/100 g GAE; IC 50% 529,94 mg/L; dan tanin 2448,29 mg/100 g TAE.

Hasil Uji Aktivitas Antiinflamasi

Tabel 2 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang andong merah memberikan efek antiinflamasi terhadap seluruh kelompok uji, semakin besar dosis ekstrak yang diberikan, makasemakin kecil persentase radang yang dihasilkan, dan persentase hambatan yang dihasilkan semakin besar.

Tabel 2. Persentase Radang dan Persentase

Hambatan setelah pemberian ekstrak

etanol rimpang andong merah

e
n
46
47
36
32

Keterangan : Persentase diambil saat menit ke-360 menit

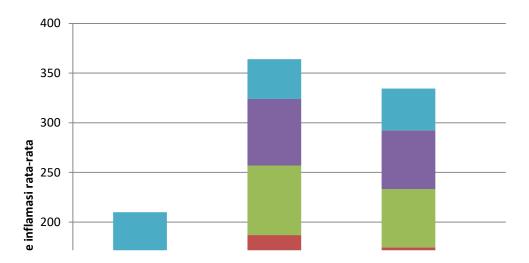
Dari data tersebut hasil persentase inflamasi rata-rata selama 6 jam (360 menit) disajikan dalam Gambar 1 & Gambar 2.

Berdasarkan Gambar 1 bahwa semua kelompok uji mengalami inflamasi setelah induksi dengan 0,15 mL lambda karagenan 1% (b/v) hingga menit ke-360. Pada kelompok kontrol (+) (Natrium diklorofenak 5 mg/kgBB) serta suspensi Ekstrak etanol rimpang andong merah sudah mulai terjadi penurunan persentase inflamasi pada menit ke 150 hingga ke-360, sedangkan pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan persentase inflamasi. Pada akhir pengamatan (menit ke-360) terlihat bahwa

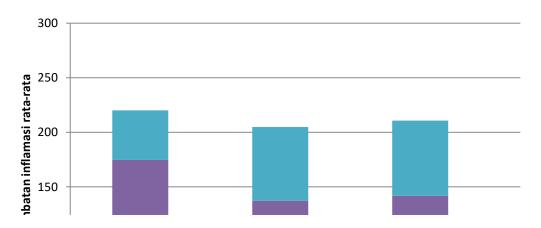
kontrol negatif memiliki persentase inflamasi tertinggi yaitu 85%, disusul oleh kontrol positif, dosis 250, 125, dan 500 mg/kgBB dengan nilai persentase inflamasi berturut-turut yaitu 34,53%; 34%; 29%; dan 26%.

Berdasarkan Gambar 2 terlihat pada jam ke-2 bahwa Ekstrak dosis 500 mg/kg BB memiliki persentase hambatan inflamasi tertinggi yaitu sebesar 67,566%, disusul dengan kontrol positif, dosis 250, dan 125 mg/kgBB dengan persentase

hambatan inflamasi berturut-turut sebesar 48,384%; 45,676%; dan 43,244%. Pada menit ke-180 terlihat bahwa persentase hambatan inflamasi tertinggi yaitu ekstrak dosis 500 mg/kgBB, disusul kontrol positif, dosis 250, dan 125 mg/kgBB dengan persentase hambatan inflamasi berturut-turut sebesar 68,812%; 49,146%; 46,36%; dan 46,358%.



Gambar 1. Grafik persentase inflamasi rata - rata selama 360 menit



Gambar 2. Grafik persentase hambatan inflamasi rata - rata selama 360 menit

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan ANOVA menunjukkan bahwa Nilai p<0,05; yang artinya H₀ diterima dan H₁ ditolak, sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna pada nilai hambatan inflamasi rata-rata. Hasil ini membuktikkan bahwa pemberian Ekstrak etanol rimpang andong merah dengan dosis 125, 250, & 500 mg/kg BB memiliki aktivitas *agent* antiinflamasi pada hewan uji yang dapat dikatakan sebanding dengan Natrium

diklorofenak dosis 5 mg/kgBB yang bertindak sebagai kontrol (+).

Penetapan dosis Ekstrak etanol rimpang andong merah yang dapat memberikan efek antiinflamasi pada hewan uji sebesar 50% (ED $_{50}$) setelah diinduksi dengan larutan lambda karagenan1% (b/v) dilakukan dengan uji Probit melalui Persamaan regresi linier antara Nilai probit dengan Log dosis. Persamaan garis lulus yang didapatkan adalah y = 3,52 + 0,67x

sehingga, dari persamaan tersebut didapatkan nilai ED_{50} sebesar 158,48 mg/kg BB.

Pada saat penurunan terjadinya inflamasi terjadi pada fase farmakodinamik (zat aktif tersedia untuk memberikan efek), dimana interaksiantara reseptor dengan efektor. Pemberian ekstrak etanol rimpang andong merah memberikan efek inflamasi terhadap seluruh kelompok uji, hubungan antara dosis ekstrak dengan persentase radang adalah berbanding lurus (Katzung, 2002). Waktu terbentunya radang memiliki dua tahap yaitu tahap pertama disebut Early phase dan tahap yang kedua disebut late phase, Fase terbentunya radang padapenelitian ini berada pada pase kedua yaitu late phase. Late phase merupakan fase awal 3 jam saat radang mulai terbentuk (setelah diinduksikaragenan). Ekstrak etanol rimpang andong merahbekerja melalui penghambatan pelepasan mediatorkimia serotin dan Histamin ke tempat terjadinya radang dan menghambat sintesisprostagladin (Hazanah, 2011).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Ekstrak Etanol rimpang andong merah berpotensi sebagai antiinflamasi dengan nilai ED 50 sebesar158.48 mg/kg BB. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol rimpang andong merahadalah senyawa golongan alkaloid, saponin, fenolik, flavonoid, dan steroid.

Saran

Penting dilakukan metode pemisahan lanjutan guna mengetahui senyawa antiinflamasi secara selektif, dan Untuk mengetahui efektivitas bentuk formulasi bahan uji yang dipakai untuk obat serta meminimalisir Efek samping pada Bahan tersebut perlu dilakukan uji aktifitas antiinflamasi secara topikal, dan untuk mengetahui mekanisme antiinflamasi dalam tubuh tikus perlu dilakukan uji aktifitas antiinflamasi secara *in vitro*.

DAFTAR PUSTAKA

- Bogoriani, N. W., Suaniti, N. M., Putra, A. A. B., and Pradnya, L. K. D. 2019. The activity *Cordyline Terminalis* leaf extract as antidiabetic in obese wistar rats. *International Journal of Pharmaceutical Research&Allied Sciences*. 8(2):206-213.
- Bogoriani, N. W., Laksmiwati, A. A. I. M., Putra, A. A. B, Heltyani, W.E., and Lestari, K.

- D. P. 2019. Saponin role of andong leaf as Antiobesty in rats. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 11(2):382-389
- Bogoriani, N. W., Manuaba, I. B. P., Suastika, K., and Wita, I. W. 2015. *Cordyline terminalis* Kunth Leave's saponin lowered plasma cholesterol and bile acids levels by increased the excretion of fecal total bile acids and cholesterol in male wistar rats. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2(5):122-134.
- Bogoriani, N. W., and Ariati, N. K. 2018. The activity of Bali andong rhizome extract of *Cordyline terminalis* Kunth as hypolipidemia agent in Wistar rats with High Cholesterol diet. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. 8(1):75-80.
- Chi, Y. S., Lim, H., Park, H., and Kim, H. P. 2003. Effect of wogonin, a Plant flavonones from *Scutelaria radix* on Skin Inflammation in vivo Regulation on Inflammation associated Gene Expression. *Biochem Pharmacol*. 66:1271-1278.
- Hazanah, N. A., Fikri, H., Elin, F., dan Zuhrotun, A. 2011. Analisis Kandungan Minyak Atsiri dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Rimpang Kencur (Kaempferia galanga L.). Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran. Bandung.
- Katzung, B. G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Salemba. Jakarta.
- Kil, T. G., Kang, S. H., Kim, T. H., Shin, K. C., Kun, D. O. 2019. Emzymatic Biotransformation of Ballon Flower Root Saponins into Bioactive Platycodin D by Deglucosylation with *Caldicellulosirupto bescii* β- Glucosidase. *International Journal of Molecular Sciences*. 20:38-54.
- Murphy, J. E., Robert, C., and Kupper, T. S. 2000. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest Drematoli.* 114:602-608.
- Mycek, M. J., Harvey, R. A., dan Champe, P. C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar* 2nd ed. Jakarta: H. Hartanto Ed.
- Olson, K. R., Anderson, I. B., Benowitz, N. L., Blanc, P. D., Clark, R. F., Kearney, T. E., Kim-Katz, S. Y., and Wu, A. H. B. 2012. *Poioning & Drug Overdose*, 6th edition.

- United States: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Price, S. A., and Wilson, L. M. 2000. Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit, Edisi 6. Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC. 57-58.
- Rostagno, M. A., Villares, A., Guillamon, E., Lafuente, A. G., and Martinez, J. A. 2009. Sample Preparation for the Analysis of Isoflavones from Soybeans and Soy
- foods. *Journal of Chromatography A*. 1216920090:2-29.
- Wijaya, L., Saleh, I., Theodorus dan Salni. 2015. Efek Antiinflamasi Fraksi Daun Andong (Cordyline fruticosa L) PADA Tikus Putih Jantan (Rattus novergicus) galur Sprague Dawley Biomedical Journal of Indonesia. 1(1):16-24.