

Uji Aktivitas Antiinflamasi Salep Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

Wima Anggitasari*, Iski Weni Pebriarti, Bella Kharisma Rindiantika

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas dr. Soebandi

Sitasi: Anggitasari, W.,
Pebriarti, I. W., &
Rindiantika, B. K. (2023). Uji
Aktivitas Antiinflamasi Salep
Ekstrak Daun Cengkeh
(*Syzygium aromaticum*).
*Jurnal Mandala Pharmacon
Indonesia*, 9(2), 596-603.
<https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i2.395>

Submitted: 02 Oktober 2023
Accepted: 10 November 2023
Published: 31 Desember 2023

*Penulis Korespondensi:
Wima Anggitasari
Email:
wimaanggitasari@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon
Indonesia is licensed under
a Creative Commons
Attribution 4.0
International License

ABSTRAK

Inflamasi merupakan suatu bentuk respon protektif normal tubuh untuk menginaktivasi atau menghancurkan mikroorganisme maupun benda asing yang menyerang serta mengatur derajat perbaikan jaringan. *Nonsteroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) adalah salah satu obat yang dapat mengatasi inflamasi. Beberapa masalah yang dapat muncul sebagai karena penggunaan obat ini adalah *Adverse Drug Reactions* (ADR). Salah satu tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan adalah cengkeh. Sediaan salep memiliki kelebihan dimana resiko timbulnya ADR lebih rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas salep ekstrak daun cengkeh pada berbagai formulasi dosis dari ekstrak daun cengkeh. Ekstrak dibuat menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan uji tikus. Tikus dibagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok I (vaselin album), kelompok II (salep hidrokortison 2,5%), kelompok III (salep formula I), kelompok IV (salep formula II) dan kelompok V (salep formula III). Masing-masing tikus diuji aktivitas antiinflamasinya dengan menggunakan induksi karagenan untuk menimbulkan efek inflamasi. Besarnya udem didapatkan dari pengukuran lipatan kulit punggung tikus. Setelah itu tikus diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya dan diamati perubahan udem selama 6 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok salep hidrokortison memiliki aktivitas antiinflamasi yang paling tinggi. Pada kelompok ekstrak, salep formula III (salep yang mengandung ekstrak daun cengkeh 40% dan vaselin putih 60%) memiliki aktivitas antiinflamasi yang paling besar jika dibandingkan dengan formula II (salep yang mengandung ekstrak daun cengkeh 20% dan vaselin putih 80%) dan formula I (salep yang mengandung ekstrak daun cengkeh 10% dan vaselin putih 90%).

Kata Kunci: Salep, Antiinflamasi, Daun Cengkeh

ABSTRACT

Inflammation is a form of the body's normal protective response to activate or destroy invading microorganisms or foreign objects and regulate the degree of tissue repair. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs that can treat inflammation. Some problems that can arise due to the use of this drug are Adverse Drug Reactions (ADR). One of the plants that has the potential to be developed is clove. Ointment preparations have advantages where the risk of ADR is lower. This study aims to determine the activity of clove leaf extract ointment in various dose formulations of clove leaf extract. The extract was prepared using the maceration method with an ethanol solvent. This research is an experimental study using rat test animals. Rats were divided into five groups, namely group I (vaselin album), group II (2.5% hydrocortisone ointment), group III (formula I ointment), group IV (formula II ointment) and group V (formula III ointment). Each rat was tested for its anti-inflammatory activity using carrageenan induction to induce an inflammatory effect. The size of the edema was obtained from measuring the skin folds on the mice's backs. After that, the mice were given treatment according to their group and the changes in edema were observed for 6 hours. The results showed that the hydrocortisone ointment group had the highest anti-inflammatory activity. In the extract group, formula III ointment (ointment containing 40% clove leaf extract and 60% white Vaseline) had the greatest anti-inflammatory activity when compared with formula II (ointment containing 20% clove leaf extract and 80% white Vaseline) and formula I (ointment containing 10% clove leaf extract and 90% white vaseline).

Keywords: Ointment, Anti-inflammatory, Clove Leaves

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan suatu bentuk respon protektif normal tubuh untuk menginaktivasi atau menghancurkan mikroorganisme maupun benda asing yang menyerang serta mengatur derajat perbaikan jaringan. Adanya rangsangan akan menyebabkan munculnya zat seperti histamin, prostaglandin, bradikinin maupun serotonin yang mengakibatkan terjadinya vasodilatasi serta meningkatnya permeabilitas kapiler. Hal tersebut menyebabkan beberapa gejala inflamasi seperti rubor (kemerahan), kalor (panas), dolor (nyeri), tumor (bengkak) dan gangguan fungsi. Proses inflamasi melandasi patogenesis dari beberapa penyakit antara lain kanker, rheumatoid arthritis, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), arterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler (Wijaya et al., 2015).

Nonsteroid Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) adalah salah satu obat yang dapat mengatasi inflamasi. Beberapa NSAIDs yang sering digunakan oleh masyarakat antara lain diklofenak, metamizole, piroxicam, asam mefenamat dan sebagainya (Soleha et al., 2018). NSAID bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) baik COX 1 maupun COX 2. Adanya penghambatan pada enzim ini menyebabkan menurunnya produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂) sehingga akan mengatasi inflamasi yang terjadi (Idacahyati et al., 2019). Salah satu masalah yang sering muncul dalam penggunaan NSAIDs ini adalah adanya *Adverse Drug Reactions* (ADR). Beberapa ADR yang sering muncul akibat penggunaan obat ini antara lain gangguan fungsi ginjal, edema, hipertensi dan pendarahan gastrointestinal (Lovell & Ernst, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Koffeman menyatakan bahwa ADR pada pasien musculoskeletal yang mengkonsumsi NSAIDs sebanyak 12% mengalami gangguan gastrointestinal (Koffeman et al., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Idacahyati menyatakan muncul ADR akibat penggunaan NSAIDs

pada 25% pasien berupa mual, sakit lambung, tekanan darah meningkat dan melenas (Idacahyati et al., 2019). Adanya ADR yang umum muncul pada penggunaan NSAIDs seperti gangguan gastrointestinal, gangguan ginjal dan kardiovaskuler perlu mendapat perhatian sehingga penggunaannya perlu dibatasi pada dosis efektif terendah dengan durasi penggunaan yang tepat (Wongrakpanich et al., 2018). Selain bentuk sediaan oral, NSAIDs juga terdapat dalam bentuk lain yaitu bentuk topikal. Bentuk topikal yang sering digunakan antara lain salep, krim maupun gel. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa bentuk topikal sama efektifnya dengan sediaan oral untuk mengatasi inflamasi dengan resiko terjadinya ADR lebih rendah (Klinge & Sawyer, 2013; Rannou et al., 2016; Wang et al., 2022).

Pengembangan obat bahan alam menjadi salah satu aspek yang banyak diteliti. Salah satu tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan adalah cengkeh. Minyak cengkeh secara tradisional digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri maupun untuk mengobati sakit gigi. Minyak cengkeh adalah minyak atsiri yang didapatkan dari tanaman cengkeh dan memiliki aktivitas biologis karena kandungan senyawa eugenol (Iriani et al., 2017). Salah satu aktivitas biologi dari minyak cengkeh adalah antiinflamasi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat efek antiinflamasi dari minyak cengkeh (Humbal et al., 2019; Lugo-Lugo et al., 2019; Sugihartini et al., 2019). Selain itu cengkeh memiliki beberapa khasiat lain yang didapatkan dari hasil penelitian sebelumnya antara lain sebagai analgesik (Anggitasari, 2018, 2022) dan antifungi (Alfauziah & Budiman, 2016). Tanaman cengkeh mengandung beberapa senyawa kimia seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, steroid, triterpenoid, fenolik dan minyak atsiri yang bisa didapatkan dari bunga, tangkai maupun daunnya. Beberapa penelitian menyebutkan adanya aktivitas antiinflamasi pada cengkeh karena adanya kandungan beberapa senyawa seperti flavonoid, fenolik dan minyak atsiri. Kandungan eugenol dalam minyak

atsiri berperan sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat sintesis prostaglandin dan *neutrophil chemotaxis* (Iriani et al., 2017).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat gelas, oven (Mettler), blender, ayakan, gunting, aluminium foil, pot salep, kertas saring, timbangan analitik (Sartorius), *handscon*, masker, rotary evaporator, cawan porselin, waterbath, set kandang hewan, mortir, stamper, stopwatch, dan jangka sorong manual.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah tikus jantan, daun cengkeh, etanol 70%, vaselin album, salep hidrokortison 2,5%, dan karagenan.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas dr. Soebandi pada Bulan Juli-September 2023.

Penyiapan sampel

Sampel pada penelitian ini adalah daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang diperoleh dari daerah Kalibaru, Banyuwangi. Daun cengkeh disortasi, dicuci menggunakan air mengalir hingga bersih kemudian ditiriskan. Daun cengkeh kemudian dikeringkan di oven pada suhu 40°C. Daun cengkeh yang sudah kering kemudian dihaluskan menggunakan blender kemudian diayak menggunakan ayakan ukuran 60 mesh.

Sebanyak 400 gram serbuk daun cengkeh kering kemudian dimaserasi menggunakan 1 Liter etanol 70%. Maserasi dilakukan selama 24 jam kemudian dilakukan remaserasi sebanyak 3x. Ekstrak cair yang didapatkan disaring menggunakan kertas saring dan filtrate yang didapatkan dikeringkan menggunakan rotary evaporator dilanjutkan dengan *waterbath* pada suhu 40°C sampai didapatkan ekstrak kental.

Penyiapan salep

Ekstrak kental yang sudah didapatkan kemudian diformulasi menjadi salep dengan 3 jenis formula yaitu:

- Formula I : Ekstrak daun cengkeh 10%; Vaseline Putih 90%
- Formula II : Ekstrak daun cengkeh 20%; Vaseline Putih 80%
- Formula III: Ekstrak daun cengkeh 40%; Vaseline Putih 60%

Pembuatan Larutan Karagenan

Larutan yang digunakan untuk induksi inflamasi adalah karagenan 3%. Sebanyak 1,5 gram karagenan dilarutkan dalam NaCl 0,9% sampai 50 mL.

Uji Aktivitas Antiinflamasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Cengkeh

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimen laboratorium menggunakan hewan uji tikus. Desain penelitian ini mengacu pada beberapa penelitian sebelumnya (Onibala et al., 2023; Paputungan et al., 2022). Hewan uji dikelompokkan menjadi lima kelompok dimana masing-masing terdiri dari lima ekor tikus. Sebelum penelitian, hewan uji dibagi menjadi lima kelompok dan diadaptasi selama 7 hari. Pembagian kelompok pengamatan adalah sebagai berikut:

- Kelompok I : Kelompok kontrol negatif dimana tikus mendapatkan basis salep vaselin album.
- Kelompok II : Kelompok kontrol positif dimana tikus mendapatkan salep hidrokortison 2,5%.
- Kelompok III : Kelompok dimana tikus mendapatkan salep formula I
- Kelompok IV : Kelompok dimana tikus mendapatkan salep formula II
- Kelompok V : Kelompok dimana tikus mendapatkan salep formula III

Perlakuan hewan uji dimulai dengan pencukuran bulu hewan uji di bagian punggung hewan dicukur. Setelah dicukur, dioleskan Krim Veet® untuk merontokkan bulu hewan. Hewan dibiarkan selama satu hari untuk menghindari terjadinya inflamasi yang disebabkan pencukuran ataupun Krim Veet®. Tebal lipatan kulit punggung tikus

kemudian diukur menggunakan jangka sorong. Tebal awal lipatan kulit (T_0) merupakan tebal lipatan kulit sebelum perlakuan. Langkah selanjutnya adalah memberikan tikus karagenan 3% sebanyak 0,2 mL secara subkutan. Satu jam setelahnya masing-masing tikus diberi perlakuan yaitu diberi salep sesuai dengan kelompoknya. Tiap satu jam selama 6 jam, tebal lipatan kulit hewan diukur kembali menggunakan jangka sorong. Tingkat pembengkakan tiap jamnya dicatat sebagai tebal lipatan kulit punggung setelah perlakuan (T_t). Persen penurunan udem dihitung dengan rumus:

$$\text{Persen udem} = \frac{(T_t - T_0)}{T_0} \times 100 \%$$

Keterangan:

T_t : Tebal lipatan kulit punggung setelah perlakuan

T_0 : Tebal lipatan kulit punggung sebelum perlakuan

Setelah mendapatkan nilai persen udem, dilanjutkan dengan menghitung persen inhibisi dengan menggunakan rumus:

$$\% \text{ Inhibisi udem} = \frac{(KN - KS)}{KN} \times 100 \%$$

Keterangan:

KN : Persen udem kelompok kontrol negatif

KS : Persen udem kelompok perlakuan

Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan SPSS versi 16. Sebelum melihat perbedaan antar kelompok terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji dilanjutkan dengan uji ANOVA dan LSD untuk melihat perbedaan antar masing-masing kelompok uji dengan menggunakan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebelum penelitian dimulai terlebih dahulu dilakukan determinasi tanaman untuk memastikan kebenaran tanaman yang digunakan. Determinasi dilakukan di Politeknik Negeri Jember. Hasil dari determinasi tanaman menyebutkan bahwa tanaman tersebut benar adalah tanaman

cengkeh (*Syzygium aromaticum*) sesuai dengan surat keterangan determinasi dari Politeknik Negeri Jember dengan Nomor: 156/PL 17.8/PG/2023. Penelitian juga sudah mendapatkan persetujuan etik dari KEPK Universitas dr. Soebandi dengan Nomor: 441/KEPK/UDS/VIII/2023.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun cengkeh. Proses ekstraksi yang dilakukan menggunakan maserasi. Maserasi adalah salah satu metode ekstraksi yang memiliki beberapa keuntungan antara lain sederhana dan mudah dilakukan (Ermawati & Nurmila, 2019).

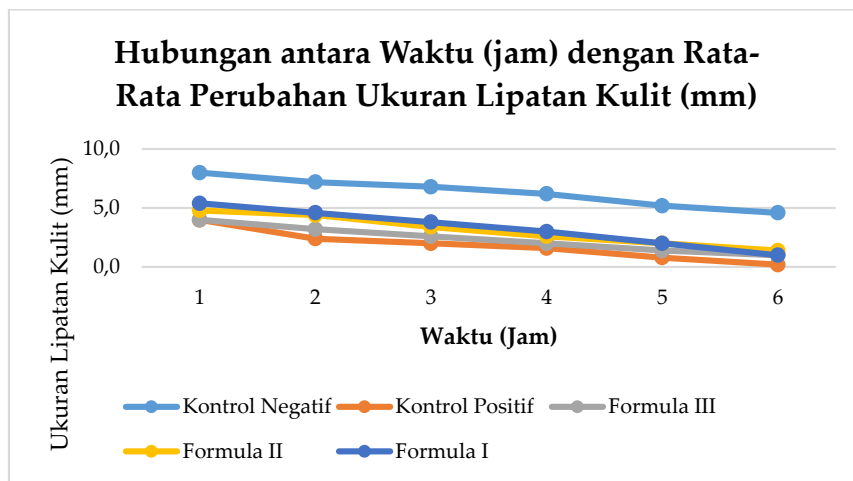
Pengujian aktivitas antiinflamasi sediaan salep ekstrak daun cengkeh dilakukan dengan menggunakan tikus jantan dimana tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Pengamatan dilihat dengan adanya penurunan ukuran lipatan kulit punggung yang mengalami penurunan selama 6 jam. Perubahan ukuran lipatan kulit punggung tikus dapat dalam tiap pengukuran dapat dilihat pada Gambar 1.

Dari hasil pengukuran lipatan kulit punggung tikus pada tiap kelompok di atas, diketahui bahwa kelompok kontrol positif (salep hidrokortison 2,5%) mengalami penurunan ukuran lipatan kulit yang paling besar diikuti dengan kelompok formula III, formula II, formula I dan kontrol negatif. Setelah melakukan pengukuran lipatan kulit punggung, dilakukan perhitungan persen udem pada tiap kelompok perlakuan. Rata-rata persen udem pada masing-masing kelompok dalam tiap pengukuran dapat dilihat pada Gambar 2.

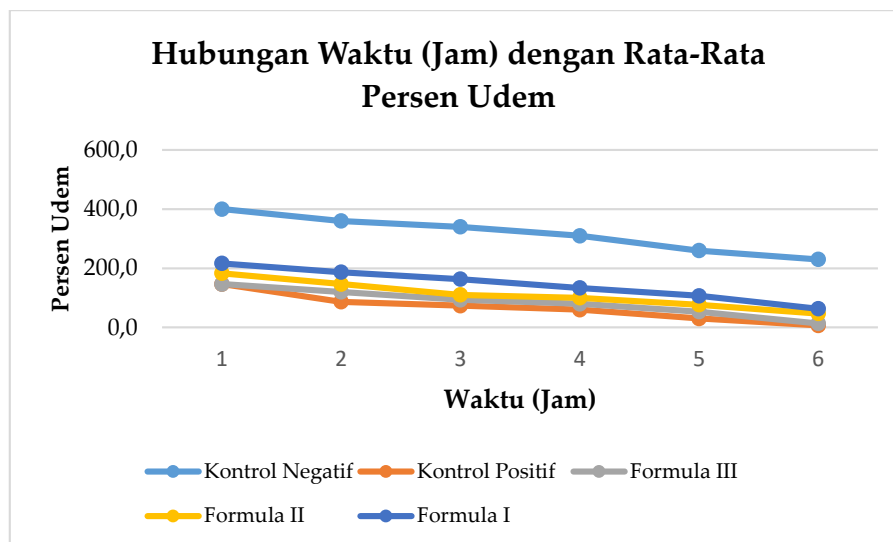
Dari Gambar 2, dapat kita ketahui bahwa semua kelompok uji mengalami penurunan persen udem, Kelompok kontrol positif mengalami penurunan yang paling tinggi diantara semua kelompok uji. Pada kelompok salep, salep dengan formula III mengalami penurunan persen udem yang paling banyak diikuti formula II dan formula I. Setelah mendapatkan data persen udem, perhitungan dilanjutkan dengan mencari persen inhibisi udem pada masing-masing

kelompok perlakuan. Rata-rata persen inhibisi udem pada masing-masing kelompok

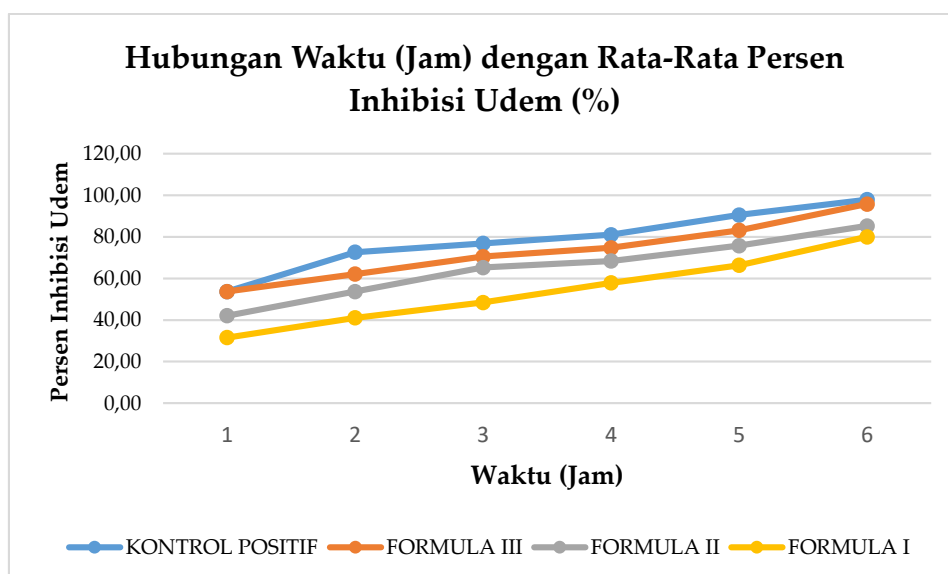
pada tiap perlakuan dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 1. Hubungan antara waktu (jam) dengan rata-rata perubahan ukuran lipatan kulit (mm)



Gambar 2 Hubungan antara waktu (jam) dengan rata-rata persen udem



Gambar 3. Hubungan antara waktu (jam) dengan rata-rata persen inhibisi udem

Dari Gambar 3, dapat kita ketahui bahwa semua kelompok uji mengalami peningkatan nilai persen inhibisi udem. Kelompok kontrol positif mengalami peningkatan yang paling tinggi diantara semua kelompok uji. Pada kelompok salep ekstrak daun cengkeh, salep dengan formula III mengalami peningkatan persen inhibisi udem yang paling tinggi diikuti formula II dan formula I. Setelah mendapatkan data rata-rata persen inhibisi udem tiap jam, dilanjutkan dengan mencari rata-rata persen

inhibisi selama 6 jam pada setiap hewan uji pada masing-masing kelompok perlakuan. Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan SPSS untuk melihat perbedaan antara kelompok salep ekstrak daun cengkeh pada berbagai formula dengan kontrol positif menggunakan ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Hasil dari rata-rata persen inhibisi pada setiap kelompok uji dan hasil uji *post hoc* menggunakan LSD dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata persen inhibisi udem pada setiap kelompok uji

No.	Kelompok	Rata-Rata Persen Inhibisi Selama 6 Jam \pm SD
1	Kontrol Positif	78,77 \pm 4,49
2	Formula I	54,21 \pm 4,18*
3	Formula II	65,09 \pm 2,93*
4	Formula III	73,33 \pm 4,71

Keterangan: Tanda (*) menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$)

Dari Tabel 1 dapat diketahui bahwa kelompok kontrol positif memiliki rata-rata persen inhibisi terbesar dibandingkan dengan kelompok ekstrak baik formula I, II maupun III. Semakin besar persen inhibisi maka aktivitas antiinflamasi yang dihasilkan semakin besar. Dari hasil analisis statistik dapat diketahui bahwa hanya formula III yang tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan dengan kontrol positif sehingga dapat disimpulkan bahwa formula III (salep yang mengandung ekstrak daun cengkeh 40% dan vaselin putih 60%) memiliki aktivitas antiinflamasi yang sebanding dengan kontrol positif (salep hidrokortison 2,5 %).

Tanaman cengkeh merupakan salah satu tanaman perkebunan/industri yang banyak ditemukan di kawasan timur Indonesia. Cengkeh memiliki beberapa bagian yang banyak digunakan seperti bunga, batang maupun daun yang banyak digunakan oleh masyarakat. Daun cengkeh adalah bagian dari tanaman cengkeh yang pemanfaatannya belum optimal. Penelitian ini dilakukan menggunakan penginduksi karagenan dimana pengamatan dilakukan selama 6 jam. Hal ini dilakukan karena pada

saat pelepasan mediator inflamasi terjadi pembentukan udem maksimal, bertahan selama beberapa jam. Induksi udem oleh karagenan bertahan selama 6 jam dan berkurang dalam waktu 24 jam (Ermawati & Nurmila, 2019). Pada jam pertama setelah induksi karagenan, karagenan akan menyebabkan terjadinya cedera sel dan akan melepaskan mediator inflamasi seperti histamine, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin. Munculnya mediator ini akan memicu terjadinya inflamasi akut. Keuntungan penggunaan karagenan sebagai induksi inflamasi yaitu tidak menyebabkan kerusakan jaringan, respon lebih sensitif dan tidak meninggalkan bekas (Muchtar, 2017).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif (salep hidrokortison 2,5%) memiliki aktivitas antiinflamasi terbesar. Hidrokortison merupakan salah satu obat golongan kortikosteroid yang bekerja dengan cara menghambat enzim *phospholipase A2*. Hal ini akan mengakibatkan terhambatnya pelepasan mediator inflamasi sehingga akan menurunkan inflamasi. Pada kelompok salep ekstrak daun cengkeh, salep formulasi III memiliki aktivitas antiinflamasi tertinggi dibandingkan dengan formula II dan

formula I. Salep formula III memiliki kandungan ekstrak tertinggi yaitu sebanyak 40%. Semakin tinggi kandungan ekstrak semakin tinggi pula aktivitas antiinflamasi.

Adanya aktivitas antiinflamasi ini berhubungan dengan kandungan yang terdapat pada ekstrak etanol daun cengkeh. Kandungan minyak atsiri dalam daun cengkeh mencapai 2- 3% dengan kadar eugenol antara 80-85%. Kandungan terbesar minyak cengkeh adalah eugenol (Paputungan et al., 2022). Selain eugenol, daun cengkeh juga memiliki beberapa kandungan senyawa kimia seperti flavonoid, fenol maupun minyak atsiri (eugenol) yang berpotensi sebagai antiinflamasi. Kandungan flavonoid, senyawa fenol dan minyak atsiri (eugenol) mampu menghambat sintesis prostaglandin dan *neutrofil chemotaxis* sehingga berkhasiat sebagai antiinflamasi (Iriani et al., 2017). Efek farmakologi eugenol yang dapat menghambat *cyclooxygenase* ini serupa dengan NSAIDs sehingga berpotensi untuk dikembangkan menjadi terapi komplementer atau alternatif dari NSAID (Salsabila et al., 2023).

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa salep formula III (salep yang mengandung ekstrak daun cengkeh 40% dan vaselin putih 60%) memiliki aktivitas antiinflamasi yang paling besar yang paling besar jika dibandingkan dengan formula II (salep yang mengandung ekstrak daun cengkeh 20% dan vaselin putih 80%) dan formula I (salep yang mengandung ekstrak daun cengkeh 10% dan vaselin putih 90%) dan memiliki aktivitas antiinflamasi yang sebanding dengan kontrol positif (salep hidrokortison 2,5 %). Perlu pengembangan lebih lanjut terkait formulasi salep sehingga diharapkan akan mendapatkan efek yang lebih optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada Kemenristekdikti atas hibah

penelitian ini pada skema Hibah Penelitian Dosen Pemula tahun 2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfauziah, T. Q., & Budiman, A. (2016). Uji Aktivitas Antifungi Emulsi Minyak Atsiri Bunga Cengkeh terhadap Jamur Kayu. *Farmaka*, 14(1), 33-42.
- Anggitasari, W. (2018). Uji Efek Analgetik Minyak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C. *Jurnal Kesehatan dr. Soebandi*, 6(2), 16-20.
- Anggitasari, W. (2022). Uji Efek Analgesik Infusa Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry) pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat. *Jurnal Ilmiah Obsgin*, 14(2), 216-221.
- Ermawati, & Nurmila. (2019). Efek Antiinflamasi Salep Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L) Terhadap Mencit. *ad-Dawaa'J.Pharm.Sci.*, 2(2), 36-42.
- Humbal, B., Sadariya, K., Prajapati, J., Shailesh, B., & Thaker, A. (2019). Evaluation of in-vivo anti-inflammatory activity of *Syzygium aromaticum* oil in male wistar rats. 8, 540-543.
- Idacahyati, K., Nofianti, T., Aswa, G. A., & Nurfatwa, M. (2019). Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi Non Steroid dengan Usia dan Jenis Kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 56-61.
- Iriani, F. A., Sugihartini, N., & Yuwono, T. (2017). The Profile of Anti-inflammatory Activity of *Syzygium Aromaticum* Volatile Oil in Lotion with Variation Composition of Oleic Acid and Propylene Glycol as Enhancer. *Traditional Medicine Journal*, 22(2), 111-115.

- Klinge, S. A., & Sawyer, G. A. (2013). Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys Sportsmed*, 41(2), 64-74.
- Koffeman, A. R., Van Buul, A. R., Valkhoff, V. E., Jong, G. W., Bindels, P. J., Sturkenboom, M. C., Van der Lei, J., Luijsterburg, P. A., & Bierma-Zeinstra, S. M. (2015). Adverse drug reactions in a primary care population prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Prim Health Care*, 33(3), 163-169.
- Lovell, A. R., & Ernst, M. E. (2017). Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*, 19(5), 39.
- Lugo-Lugo, D. E., Pozos-Guillén, A. d. J., Zapata-Morales, J. R., Rodríguez-Chong, A., Rangel-López, A. d. J., Saavedra-Leos, M. Z., & Vértiz-Hernández, A. A. (2019). Antinociceptive local activity of 4-allyl-1-hydroxy-2-methoxybenzene (eugenol) by the formalin test: an anti-inflammatory effect. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(0), e18022.
- Muchtar, D. T. S. (2017). *Uji Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Etanol Daun Botto'-Botto' (Chromolaena Odorata (L) Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Yang Diinduksi Karagenan*. Universitas Islam Negeri Alauddin]. Makassar.
- Onibala, P., Queljoe, E. d., & Datu, O. S. (2023). Uji Efektivitas Antiinflamsi Salep Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var *sapientum*) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 12(1), 114-119.
- Paputungan, F. B. P., Queljoe, E. d., & Datu, O. S. (2022). Testing The Effectiveness Of Anti-Inflammatory Ointment Clove Fruit Extract (*Syzygium aromaticum* L) In White Rats (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 11(2), 1473-1480.
- Rannou, F., Pelletier, J.-P., & Martel-Pelletier, J. (2016). Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4, Supplement), S18-S21.
- Salsabila, B. A. A., Yusuf, A. F. N., Gading, A. C. R., Prabuningrat, A., & Andanalusia, M. (2023). Eugenol Potential in Cloves as an Analgesic: Literature Review. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(1), 169-173.
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H. T., & Winarsih. (2018). Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstreoid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(2), 109-117.
- Sugihartini, N., Lestari, G., & Yuliani, S. (2019). Anti-inflammatory activity of essential oil of clove (*Syzygium aromaticum*) in O/W and W/O Creams. *Pharmaciana*, 9(1), 109-118.
- Wang, Y., Fan, M., Wang, H., You, Y., Wei, C., Liu, M., Luo, A., Xu, X., & Duan, X. (2022). Relative safety and efficacy of topical and oral NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 101(36), e30354.
- Wijaya, L., Saleh, I., Theodorus, & Salni. (2015). Efek Antiinflamasi Fraksi Daun Andong (*Cordyline Fruticosa* L) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley. *Biomedical Journal of Indonesia*, 1(1), 16-24.
- Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*, 9(1), 143-150.