

Aktivitas Antiinflamasi Daging Buah Pala (*Myristica fragrans* Houtt.) Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Karagenan

Amran Nur^{1*}, Ermalyanti Fiskia¹, Ismail Rahman²

Artikel Penelitian

Abstract: inflammation is a defence reaction of the body to eliminate factors that can damage and then rebuild the body's homeostasis. Synthetic anti-inflammatory drugs are known to cause many side effects. Therefore, the research for new drugs from nature is carried out, generally sourced from natural ingredients. One of the natural ingredients that have potential as an anti-inflammatory is nutmeg fruit (*Myristica fragrans* Houtt.). This study aimed to determine the anti-inflammatory activity of nutmeg fruit ethanol extract (EDBP) in carrageenan-induced paw oedema models in Wistar albino rats. This study is an experimental study using 30 Wistar albino rats were randomly divided into six treatment groups which included a negative control group (Sodium CMC), a positive control group (diclofenac sodium 0.9mg/200gBW of rats), and three levels of ethanol extract of nutmeg flesh: 2.5mg/200gBW, 5mg/200gBW and 7.5mg/200gBW administered orally. One hour after the treatment, the rats were injected with 0.1 ml Carrageenan 1% sub plantar. The oedema volume was measured with a plethysmometer every 30 minutes for 3 hours. Anti-inflammatory activity was measured by comparing the percentage of inflammatory protection. The data were then analysed using one-way ANOVA to compare the anti-inflammatory activity between the treatment and the control groups. The results showed that EDBP 2.5mg, 5mg, and 7.5mg gave significantly different effects compared to the control group ($p < 0.05$). Where EDBP 7.5 mg showed the highest anti-inflammatory activity.

Keywords: anti-inflammatory, nutmeg flesh, ethanol extract, carageenan

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Kota Ternate, Provinsi Maluku Utara, Indonesia.

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Khairun, Kota Ternate, Provinsi Maluku Utara, Indonesia.

Korespondensi:

Amran Nur
amran.nur@unhair.ac.id

Abstrak: Pembentukan radang atau inflamasi adalah suatu reaksi pertahanan tubuh untuk mengeliminasi faktor-faktor yang dapat merusak dan kemudian membangun kembali homeostasis tubuh. Obat antiinflamasi sintetik diketahui banyak menimbulkan efek samping. Oleh karena itu dilakukan pencarian obat baru dengan risiko efek samping yang minimal, umumnya bersumber dari bahan alami. Salah satu bahan alam yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi adalah daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dari ekstrak Etanol Daging Buah Pala (EDBP) pada model edema kaki tikus putih yang diinduksi karagenan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni menggunakan 30 ekor tikus putih jantan yang dibagi kedalam enam kelompok uji, yaitu kelompok kontrol negatif (Na.CMC), kelompok kontrol positif (natrium diklofenak 0,9mg/200gBB tikus), dan tiga tingkatan dosis ekstrak etanol daging buah pala: 2,5mg/200gBB, 5mg/200gBB dan 7,5mg/200gBB diberikan secara oral. Satu jam setelah pemberian bahan uji, telapak kaki tikus diinjeksi dengan karagenaan 1% sebanyak 0,1 ml (intraplantar). Volume pembengkakan kaki hewan uji diukur menggunakan pletismometer tiap 30 menit selama 3 jam. Daya antiinflamasi ditentukan dengan membandingkan persen proteksi inflamasi, data kemudian dianalisis dengan ANOVA satu arah untuk membandingkan aktivitas antiinflamasi antara kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol. Hasil menunjukkan EDBP 2,5mg, 5mg dan 7,5mg memberikan efek yang berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$), dimana EDBP 7,5mg menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang paling tinggi.

Kata kunci: antiinflamasi, daging buah pala, ekstrak etanol, karagenan



Pendahuluan

Inflamasi adalah respon pertahanan tubuh akibat adanya bahaya rangsangan seperti alergen atau patogen, cedera pada sel dan jaringan, senyawa beracun atau iradiasi (1,2). Inflamasi berperan dalam menghilangkan rangsangan yang merugikan kemudian memulai proses penyembuhan, namun jika inflamasi tidak terkontrol maka dapat menjadi pemicu terjadinya gangguan tubuh yang lain, hal ini berupa alergi, disfungsi kardiovaskular, sindrom metabolik, alzheimer, kanker, dan penyakit autoimun (2,3), dimana gangguan kronik umumnya terjadi pada usia lanjut (3)

Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) merupakan terapi utama untuk pengobatan antiinflamasi. OAINS menghambat aktivitas enzim Siklooksigenase-1 (COX-1) dan Siklooksigenase-2 (COX-2), COX merupakan enzim yang berfungsi menghasilkan prostaglandin. Namun salah satu risiko penggunaan jangka lama dari OAINS adalah dapat menyebabkan kerusakan biologis pada beberapa organ seperti hati dan saluran pencernaan, hingga gagal ginjal (3-5). Berdasarkan hal tersebut maka keberadaan obat baru yang lebih efektif, aman, dan ekonomis sangat dibutuhkan.

Penggunaan tanaman untuk pengobatan telah banyak dipilih sebagai alternatif, hal ini disebabkan karena obat bahan alam mudah diperoleh, lebih murah serta efek samping yang minimum(6). Indonesia merupakan negara beriklim tropis dengan jenis tumbuhan yang beragam, beberapa diantaranya memiliki aktivitas farmakologi tetapi belum teridentifikasi. Salah satunya adalah tanaman pala (*Myristica fragrans*).

Pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dikenal sebagai tanaman rempah dan umumnya dimanfaatkan sebagai bahan dasar pada masakan. Setiap bagian pada tanaman pala dapat dimanfaatkan, baik sebagai bahan pada industri makanan, minuman, obat-obatan, parfum serta kosmetik. Di berbagai daerah buah pala juga telah digunakan sebagai obat-obatan karena memiliki aktivitas sebagai stimulan, narkotik, amenorea, karminatif, astringen, hipolipidemik, antifungi, dan diare (7,8) Metabolit utama pada tanaman pala adalah senyawa myristicin yang dapat

ditemukan pada bagian buah, biji dan fuli dari pala (9).

Salah satu bagian buah pala (*Myristica fragrans*) yang masih belum banyak diolah oleh masyarakat adalah bagian daging buah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh farag, dkk. (2018) bagian daging buah dari tanaman pala memiliki kandungan senyawa myristicin tertinggi dibandingkan dengan bagian biji dan fuli (9). Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas antiinflamasi dari daging buah pala dengan menggunakan induksi karagenan.

Bahan dan Metode

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah beaker gelas (Pyrex®), timbangan analitik (Fujitsu®), hotplate stirrer (Ika®), cawan porselin (Pyrex®), jarum oral (kanula), rotary evaporator (Ika®), spoit (Terumo®), water bath (Mettler®), stamper dan mortar, pletismometer serta stopwatch (Diamond®).

Bahan-bahan yang digunakan adalah air suling, etanol 70%(JK-Care®), natrium karboksimetilselulosa (Sigma®), tablet natrium diklofenak (OGB Dexa®), Karagenan 1% (Sigma®), air untuk injeksi, daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) dan makanan hewan uji(Japfa® AD.II).

Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan, galur wistar yang sehat, umur 3-4 bulan, bobot 200-300 gram, sebanyak 30 ekor. Penentuan jumlah subjek minimal ditentukan berdasarkan rumus Federer yaitu $(t-1)(n-1) \geq 15$, bahwa t merupakan jumlah perlakuan, sedangkan n merupakan banyak pengulangan pada tiap perlakuan, sehingga didapatkan $n \geq 4$ (10). Pada penelitian ini menggunakan 5 ekor tikus untuk 6 kelompok uji. Penentuan subjek tiap kelompok dilakukan secara *simple random sampling*. Pemeliharaan hewan percobaan dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Khairun.

Seluruh hewan percobaan diaklimatisasi selama 2 minggu dengan kondisi temperatur

ruangan $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, serta pemberian pakan standar dan air matang. Aklimatisasi bertujuan agar hewan uji dapat menyesuaikan dengan lingkungan baru sehingga tidak mempengaruhi hasil pengujian. Hewan dinyatakan sehat jika selama proses aklimatisasi, bobot hewan tidak menunjukkan penyimpangan $>10\%$ (11).

Penyiapan Sampel

Sampel daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt.) yang digunakan berasal dari Kota Ternate, Maluku utara. Sampel yang diperoleh kemudian dibersihkan menggunakan air mengalir lalu dirajang menjadi berukuran kecil, kemudian dikeringkan hingga mengandung kadar air dibawah 10%, sampel yang telah kering ditimbang sebanyak 500gram, diekstraksi dengan pelarut etanol 70% menggunakan metode maserasi, pelarut ditambahkan hingga semua bagian sampel terendam. Sampel didiamkan selama 1x24. Selanjutnya dilakukan proses penyaringan hasil maserasi lalu diuapkan menggunakan rotavapor hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Bahan Uji

Sediaan ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans* Houtt) dibagi menjadi tiga dosis, yaitu 2,5mg, 5mg, dan 7,5mg, Na-CMC 0,5% b/v digunakan sebagai pembawa kemudian ekstrak dilarutkan hingga homogen(12)

Sebanyak 10 tablet obat Natrium diklofenak (setiap tablet mengandung 50mg natrium diklofenak. Serbuk natrium diklofenak ditimbang sebanyak 82,8mg yang setara dengan 18mg natrium diklofenak yang telah ditimbang kemudian dilarutkan menggunakan Na-CMC 0.5% hingga homogen.

Untuk bahan penginduksi, dilarutkan karagenan sebanyak 1gram dalam 100mL NaCl.

Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daging Buah Pala

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus yang telah dipuasakan sebelum pengujian, selama 18 jam. Sebelum pemberian bahan uji, dilakukan pengukuran volume kaki pada tiap kelompok menggunakan pletismometer, hasil pengukuran merupakan volume awal sebelum induksi (T_0), kemudian masing-masing hewan uji diberikan

suspensi bahan uji secara oral berdasarkan kelompok. Satu jam setelah pemberian bahan uji, masing-masing kelompok diinduksi dengan 0,1 mL karagenan 1% secara subplantar. Volume kaki diukur pada menit ke-0', 30, 60, 90 dan 180 menggunakan pletismometer. Hasil pengukuran dicatat sebagai volume kaki hewan uji pada waktu t (T_t) (11,13). Semua prosedur perlakuan yang digunakan telah memperoleh persetujuan dari komite etik Universitas Muslim Indonesia (311/A.1/KEPK-UMI/IX/2021).

Analisis data

Data yang diperoleh kemudian disubstitusi kedalam persamaan berikut (14)

$$\% \text{ Radang} = \frac{T_t - T_0}{T_0} \times 100\%$$

Keterangan :

T_0 = Volume telapak kaki sebelum injeksi karagenan

T_t = Volume telapak kaki setelah injeksi karagenan

Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan Variansi Satu Arah dan uji lanjut LSD ($p < 0,05$) menggunakan software statistik SPSS 21.

Hasil dan Diskusi

Metode ekstraksi yang digunakan untuk memperoleh ekstrak kental daging buah pala (EDBP) adalah metode maserasi. Maserasi merupakan metode konvensional yang digunakan untuk penarikan senyawa kimia. Metode ini digunakan karena memiliki beberapa keuntungan diantaranya tidak memerlukan peralatan khusus, tidak memerlukan operator khusus, proses yang hemat energi, tidak memerlukan biaya yang besar serta dapat menarik senyawa kimia secara stabil tanpa proses pemanasan(11,15). Pemilihan etanol 70% sebagai pelarut bertujuan untuk mengekstraksi senyawa-senyawa yang bersifat polar dan nonpolar. Senyawa fenolik dapat terlarut oleh pelarut seperti etanol karena mempunyai gugus hidroksil, Etanol 70% mampu mengekstrak senyawa fenolik lebih banyak dari pada etanol dengan kemurnian yang tinggi(16).

Tahap awal Sebelum perlakuan, seluruh hewan uji dipuasakan selama kurang lebih 18

jam, tanpa pemberian makanan, namun tetap diberi minum. Hal ini dilakukan agar makanan tidak mempengaruhi proses absorpsi bahan uji selama perlakuan. Hewan uji dibagi kedalam 6 kelompok, yang terdiri dari 5 ekor tikus. Pengelompokan hewan uji dilakukan secara acak, agar masing-masing kelompok memiliki kesempatan yang sama dijadikan sebagai sampel. Kelompok normal merupakan kelompok uji yang tanpa perlakuan, Kelompok kontrol negatif diberi Na-CMC 0,5%, kelompok perbandingan atau kontrol positif diberikan natrium diklofenak, dan kelompok ekstrak uji yang terdiri dari 3 tingkatan dosis, yaitu ekstrak daging buah pala (EDBP) 2,5mg, 5mg dan 7,5mg. Pemilihan dosis didasarkan pada pertimbangan bahwa senyawa myricitrin pada tanaman pala merupakan senyawa yang dapat bersifat toksik dan memiliki efek halusinasi jika diberikan dalam jumlah berlebih, efek terhadap sistem saraf pusat dapat terlihat ketika mengkonsumsi 10-15gram pala(17) serta 5gram merupakan jumlah minimum dari serbuk pala yang dianggap sebagai dosis toksik (18).

Pembentukan Inflamasi pada telapak kaki hewan uji disebabkan karena penggunaan karagenan sebagai bahan penginduksi. Pengujian menggunakan induksi karagenan merupakan salah satu prosedur pengujian yang cocok untuk identifikasi awal adanya aktivitas antiinflamasi. Karagenan (*Chondrus crispus*) merupakan karbohidrat alami yang diperoleh dari rumput laut merah (19), Karagenan merupakan bahan kimia yang mampu melepaskan mediator inflamasi dan proinflamasi (prostaglandin, leukotrien, histamin, bradykinin TNF- α , dll) (20).

Proses yang terbentuk dari pembentukan edema pada kaki tikus yang diinduksi karagenan umumnya terjadi dalam dua fase. Fase pertama, terjadi pada satu jam pertama, setelah injeksi, yaitu dengan pengeluaran mediator inflamasi meliputi histamin, serotonin, dan bradikinin, kemudian fase kedua terjadi pada 2-3 jam berikutnya, yaitu proses yang terkait dengan pelepasan prostaglandin yang terlibat dalam peningkatan permeabilitas vaskular (19-21).

Metode yang digunakan pada pengujian efek antiinflamasi adalah pembentukan edema buatan, yang didasarkan pada hasil pengukuran volume

kaki hewan uji yang diinduksi menggunakan karagenan (22).

Pletismometer digunakan sebagai media pengukuran volume edema selama perlakuan, dimana prinsip dasar dari alat ini menggunakan hukum Archimedes yaitu kaki hewan uji yang mengalami edema apabila dicelupkan ke dalam fluida atau reservoir yang berisi air raksa, akan mengalami gaya tekan ke atas, sehingga volume yang ditunjukkan akan sama besarnya dengan volume yang dipindahkan(14), volume tersebut dicatat sebagai volume edema.

Berdasarkan hasil pengujian aktivitas antiinflamasi daging buah pala (*Myristica fragrans* H.) seluruh kelompok menunjukkan pembentukan edema telapak kaki tikus pada waktu ke-0', kecuali pada kelompok kontrol normal. Volume edema pada seluruh kelompok setiap waktu dapat dilihat pada **Tabel 1**. Hal ini menunjukkan bahwa proses induksi radang oleh karagenan telah berhasil terbentuk. Analisa statistik menunjukkan pembentukan radang yang berbeda bermakna secara statistik dibanding dengan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$).

Pada kelompok Na-CMC sebagai kontrol negatif, pembentukan radang masih terbentuk hingga menit ke-180', karena larutan uji yang diberikan merupakan placebo yang tidak mengandung bahan aktif. Kelompok uji ekstrak daging buah pala (EDBP) menunjukkan penghambatan radang pada menit ke-30' dengan volume radang yang terus menurun hingga menit ke-180'. Berdasarkan hasil statistik pembentukan radang pada kelompok EDBP 5mg dan 7,5mg menunjukkan nilai yang berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif dan tidak berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol positif yaitu kelompok hewan uji yang diberikan natrium diklofenak. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daging buah pala dengan konsentrasi 5mg dan 7,5mg memiliki potensi sebagai antiinflamasi.

Data pada **Tabel 1** tersebut kemudian dilanjutkan dengan menghitung rata-rata persentasi radang pada telapak kaki tikus. seluruh hasil perhitungan persentasi disajikan pada **Tabel 2**.

Tabel 1. Rata-rata volume radang pada kaki tikus setelah induksi karagenan

Kelompok Uji	Sebelum induksi	Setelah Induksi Pada menit Ke- (mL) ± SD				
	(mL)	0'	30'	60'	90'	180'
Kontrol Normal	0.90±0.07	0.90±0.07	0.92±0.11	0.92±0.08	0.90±0.07	0.90±0.07
Na CMC 0,5%	0.90±0.07	1,44±0,11 ^a	1,48±0,08	1,46±0,09	1,52±0,01	1,56±0,22
Natrium diklofenak	0.90±0.07	1,40±0,12 ^a	1,22±0,08	1,10±0,07	1,06±0,09	1,00±0,07
EDBP 2,5 mg	0.98±0.13	1,60±0,32 ^a	1,48±0,28	1,42±0,27	1,32±0,19	1,28±0,22
EDBP 5mg	1,06±0,05	1,62±0,18 ^a	1,40±0,20 ^b	1,32±0,18 ^b	1,24±0,15 ^b	1,20±0,19 ^b
EDBP 7,5mg	0,94±0,05	1,48±0,08 ^a	1,30±0,14 ^b	1,20±0,07 ^b	1,10±0,10 ^b	1,04±0,09 ^b

Keterangan : EDBP (Ekstrak Daging Buah Pala); a = nilai signifikansi $p < 0.05$ dibandingkan terhadap control normal ; b = nilai signifikansi $p < 0.05$ dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Na-CMC 0.5%)

Tabel 2. Rata-rata persentase volume radang pada kaki tikus setelah induksi karagenan

Kelompok Uji	Rata-rata persentasi radang pada menit ke- (%) ± SD				
	0'	30'	60'	90'	180'
Kontrol Normal	0	0	0	0	0
Na CMC 0,5%	60.50±14.01	65.22±14.95	63,00±15,49	69,22±18,9	73,22±18,64
Natrium diklofenak	53.38±14.01	34,30±17,82	20,76±11,75	16,54±14,7	9,72±10,39
EDBP 2,5 mg	62.52±16.06	50,80±16,34	44,48±15,53	34,99±12,0	30,49±10,75
EDBP 5mg	52.73±13.42	32,00±16,54	24,36±13,46	16,91±11,8	12,91±13,73
EDBP 7,5mg	57.56±6.21	38,67±17,26	28,00±10,17	17,00±9,93	10,00±7,88

Keterangan : EDBP (Ekstrak Daging Buah Pala)

Data menunjukkan bahwa kelompok perlakuan Na.CMC memiliki persentasi radang yang paling tinggi hingga menit ke-180', sehingga dapat disimpulkan bahwa proses inflamasi mulai terbentuk.. Kemudian pada kelompok pembanding dan ekstrak uji, menunjukkan penurunan pada volume radang setiap waktu hingga menit ke-180', hal ini berarti bahwa terdapat aktivitas antiinflamasi pada keempat kelompok.

Aktivitas antiinflamasi dari daging buah pala disebabkan karena adanya kandungan senyawa myristicin. Myristicin merupakan fraksi eter yang terkandung dalam minyak atsiri pada tanaman pala(15). Komponen myristicin dalam daging buah pala digolongkan dalam flavonol dari senyawa flavonoid yang merupakan senyawa

fenolik(16). Dibandingkan dengan bagian biji dan fuli, daging buah pala memiliki kandungan myristicin tertinggi dengan persentasi sebesar 40%(9). Myristicin merupakan antiinflamasi poten yang bekerja dengan cara menghambat produksi prostaglandin (PGE2)(17).

Kesimpulan

Hasil menunjukkan EDBP 2,5mg, 5mg dan 7,5mg menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$), dimana EDBP dosis 7,5mg menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang paling baik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Apoteker Indonesia, karena telah memberi

kesempatan untuk memaparkan artikel ini pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia tahun 2022.

Referensi

1. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Oncotarget: Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs Vol. 9, Oncotarget. 2018.
2. Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. Vol. 2016, Advances in Pharmacological Sciences. Hindawi Limited; 2016.
3. Nariya B, Patel BR, Patel AG, Nariya B, Patel B. A Review On Potential Families Of Anti-Inflammatory Activity. Pharma Science Monitor. 8(1):168–81.
4. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. Vol. 9, Aging and Disease. International Society on Aging and Disease; 2018. p. 143–50.
5. Nur A, Tjiroso B. Test of Analgesic and Antiinflammation Effect of Ethanol 70% Extract Red Gedi Leaves (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik.) from Palu on White Rat (*Rattus norvegicus*). In: Journal of Physics: Conference Series. IOP Publishing Ltd; 2021.
6. Abdel-Aziz SM, Aeron A, Kahil TA. Health benefits and possible risks of herbal medicine. In: Microbes in Food and Health. Springer International Publishing; 2016. p. 97–116.
7. Azhar M, Kalam MA. An Overview of *Myristica fragrans* (Nutmeg)-Its benefits and adverse effects to Humans Clinical Validation of Unani Pharmacopeial formulation Jawarish Bisbasa in cases of Saman-e-Mufrit (Central Obesity) View project [Internet].
8. Nagja T, Vimal K, Sanjeev A. *Myristica fragrans*: A comprehensive review. Int J Pharm Pharm Sci. 2016;8(2):27–30.
9. Farag MA, Mohsen E, El-Gendy AENG. Sensory metabolites profiling in *Myristica fragrans* (Nutmeg) organs and in response to roasting as analyzed via chemometric tools. LWT. 2018 Nov 1;97:684–92.
10. Wahyuningrum MR, Probosari E. Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Tikus Sprague Dawley Dengan Hiperkolesterolemia [Internet]. Vol. 1, Journal of Nutrition College.
11. Nur A. Uji Efek Analgetik dan Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Beruwasa Laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) Pada Tikus Putih (*Rattus. Media Farmasi*. 2018;14:6–11.
12. Adjene JO, Igbigbi PS. Effect of Chronic Consumption of Nutmeg on the Stomach of Adult Wistar Rats. Fooyin Journal of Health Sciences. 2010;2(2):62–5.
13. Audina M, Khaerati K, Strata Jf. Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sumambu (*Hyptis capitata* Jacq.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus* L.) Yang Diinduksi Dengan Karagenan. 2018;
14. Sumiwi SA, Sunardi C, Kusuma W. Aktivitas Antiinflamasi Fraksi-Fraksi N-Heksana, Etil Asetat, Butanol, Dan Air Kulit Batang Sintok (*Cinnamomun sintoc* Bl.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi. 2016;6(1):30–41.
15. Rasul Mg. Conventional Extraction Methods Use In Medicinal Plants, Their Advantages And Disadvantages. International Journal of Basic Sciences and Applied Computing. 2018.
16. Fawwaz M, Nurdiansyah S, Baits M. Potensi Daun Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Sebagai Sumber Fenolik. Vol. 4, Jurnal Fitofarmaka Indonesia.
17. Seneme EF, Dos Santos DC, Silva EMR, Franco YEM, Longato GB. Pharmacological And Therapeutic Potential of Myristicin: A Literature Review. Molecules. 2021 Feb 13;26(5914):1–15.
18. Rahman NAA, Fazilah A, Effarizah ME. Toxicity of nutmeg (*Myristicin*): A review. Int J Adv Sci Eng Inf Technol. 2015;5(3):212–5.
19. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: a review. Vol. 58, Veterinarni Medicina.
20. Srinivasa K, Chandrasekhar B, Srinivasa J. Anti-inflammatory activity of theophylline on

- carrageenan-induced paw edema in male wistar rats. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2013;2(3):298.
21. Singh M, Kumar V, Singh I, Gauttam V, Kalia AN. Anti-inflammatory activity of aqueous extract of *Mirabilis jalapa* Linn. leaves. *Pharmacognosy Res.* 2010 Nov;2(6):364–7.
22. Azeem AK, Dilip C, Prasanth SS, Shahima VJH, Sajeev K, Naseera C. Anti-inflammatory activity of the glandular extracts of *Thunnus alalunga*. *Asian Pac J Trop Med.* 2010;3(10):794–6.