

Antiinflamasi Ekstrak Daun Trembesi (*Samanea saman (Jacq.) Merr.*) Terhadap Ekspresi Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2)

Nikmatus Sa'adah, Prima Agusti Lukis, Arilis Larasati Ode Asri, Istiati Istiati, Yolanda Kartika
Asmarani, Iqbal Moch Moelok, Agus Aan Adriansyah, Budhi Setianto

¹S1 Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri,
Indonesia

²D3 Teknik Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri, Indonesia

³S1 Kesehatan Masyarakat, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Indonesia

*alamat email korespondensi: prima.agusti.lukis@iik.ac.id

Abstract

*The enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2) is the main source of prostanoids in inflammation and has various effects on nerve endings, blood vessels, and cells involved in inflammation. Trembesi leaves (*Samanea saman (Jacq.) Merr.*) are one of the herbal plants that have anti-inflammatory properties because they contain steroid compounds with high antioxidant capacity, flavonoid active compounds, and tannins. With antioxidant activity and high flavonoid content, trembesi leaf extract can act as an anti-inflammatory and influence the COX-2 enzyme and can cause pro-inflammatory effects. Objective: to determine the effect of trembesi leaf extract as an anti-inflammatory on the expression of the COX-2 enzyme. Research Method: In vivo laboratory experimental method with 30 Wistar rats (*Rattus norvegicus*) divided into 3 sample groups, namely: CMC NA negative control group, and the treatment group given trembesi leaf extract at a dose of 100 mg/kgBW and a dose of 200 mg/kgBW. COX-2 expression was seen using the immunohistochemical staining method. Data analysis was continued with the normality test, homogeneity test, Kruskal-Wallis test, and Mann Whitney test. Results: Trembesi leaf extract at a dose of 100 mg/kgBW with a concentration of 12% had the effect of inhibiting the expression of the COX-2 enzyme compared to the negative control group and the extract group at a dose of 200 mg/kgBW with a concentration of 12%. Conclusion: Trembesi leaf extract has an effect on reducing inflammation of the cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme..*

Keyword: Anti-Inflammatory, Inflammation, Cyclooxygenase-2 Enzyme, Trembesi Leaf Extract

Abstrak

Enzim siklooksigenase-2 (COX-2) merupakan sumber utama prostanoid pada peradangan dan mempunyai berbagai efek pada ujung saraf, pembuluh darah, serta sel yang terlibat dalam peradangan. Daun trembesi (Samanea saman (Jacq.) Merr.) termasuk dalam salah satu tanaman herbal yang mempunyai sifat antiinflamasi karena mengandung senyawa steroid dengan kapasitas antioksidan yang tinggi, senyawa aktif flavonoid, dan tanin. Dengan aktivitas antioksidan dan kandungan flavonoid yang tinggi, ekstrak daun trembesi dapat berperan sebagai antiinflamasi dan mempengaruhi enzim COX-2 serta dapat menimbulkan efek pro inflamasi. Tujuan: untuk mengetahui efek ekstrak daun trembesi sebagai antiinflamasi terhadap ekspresi enzim COX-2. Metode Penelitian : Metode eksperimen laboratorium in vivo dengan 30 tikus wistar (Rattus norvegicus) dengan dibagi 3 kelompok sampel yaitu: kelompok kontrol negatif CMC NA, dan kelompok perlakuan diberi ekstrak daun trembesi dosis 100 mg/kgBB dan dosis 200 mg/kgBB. Ekspresi COX-2 dilihat menggunakan metode pewarnaan imunohistokimia. Dilanjutkan analisis data dengan uji normalitas, uji homogenitas, uji Kruskal-Wallis, dan uji Mann Whitney. Hasil : Ekstrak daun trembesi dosis 100 mg/kgBB dengan konsentrasi 12% memiliki pengaruh menghambat ekspresi enzim COX-2 dibandingkan kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak dosis 200 mg/kgBB konsentrasi 12%. Kesimpulan : Ekstrak daun trembesi mempunyai efek pada penurunan inflamasi terhadap enzim siklooksigenase-2 (COX-2).

Kata Kunci: Antiinflamasi, Radang, Enzim Siklooksigenase-2, Ekstrak Daun Trembesi

I. PENDAHULUAN

Sebagian besar penyakit di rongga mulut disebabkan oleh inflamasi yang berasal dari bakteri. Inflamasi dalam bahasa romawi disebut Rubor et Tumor cum calor et Dolor, yaitu bengkak disertai panas dan sakit oleh beberapa keadaan. Penyebab inflamasi antara lain: terjadi infeksi, jaringan rusak atau gangguan respon imun dan diikuti pengeluaran prostaglandin, peningkatan histamin dan senyawa vasodilatasi. Enzim yang berperan sintesis prostaglandin,

siklooksigenase-1 (COX-1), berperan dalam respon homeostatic yang bila dihambat menimbulkan efek penggunaan obat AINS. Sedangkan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) berperan keadaan inflamasi prostanoid peradangan dan memiliki efek pada ujung saraf, pembuluh darah, dan sel radang. [1]

Hasil Riskesdas tahun 2018 menyatakan adanya peningkatan gangguan kesehatan gigi dan mulut pada gusi sebanyak 57,6%, dengan lebih dari 80% generasi muda dan dewasa mengalami radang gusi. Kurangnya

kebersihan mulut, penumpukan partikel makanan, bakteri atau penumpukan plak dapat menyebabkan peradangan gusi. Penyakit periodontal melibatkan proses inflamasi destruktif yang merusak jaringan di sekitar gigi dan mempengaruhi 10-15% populasi. [2]

Peradangan diobati secara medis dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan obat antiinflamasi steroid. NSAID (asam mefenamat, aspirin, indometasin, dan ibuprofen) menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Obat antiinflamasi yang digunakan dalam pengobatan penyakit periodontal sebagai contohnya yaitu ibuprofen yang menghambat pembentukan prostaglandin melalui metabolisme asam arakidonat siklooksigenase-2, sehingga dapat menghilangkan rasa sakit dan mencegah penyebaran peradangan. Penggunaan obat antiinflamasi memerlukan bahan alternatif yang cenderung lebih aman karena obat antiinflamasi yang ada di pasaran saat ini bila digunakan dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping. Bahan alternatif yang dapat digunakan di antaranya adalah bahan tumbuhan, misal daun trembesi (*Samanea saman* (Jacq.) Merr.). [3]

Daun trembesi merupakan tanaman kering asli daerah tropis, dimana hasil skrining fitokimia dari ekstrak daun tersebut mengandung senyawa tanin, flavonoid,

saponin, steroid, dan terpenoid, serta mempunyai sifat antiinflamasi. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ekstrak daun trembesi dengan konsentrasi 12% dapat memperingan peradangan. Flavonoid merupakan golongan senyawa metabolit sekunder yang dapat mengatasi peradangan, mempunyai efek antibakteri, pereduksi, antivirus, antihistamin, antihipertensi, antiseptik, dapat merangsang pembentukan estrogen, serta mempunyai efek antijamur dan insektisida. [4] Peran flavonoid yaitu dapat mengacaukan pembentukan asam arakidonat yang berasal dari fosfolipid dan memangkas produksi metabolit inflamasi. [5] Berdasarkan hasil penelitian lainnya, menunjukkan senyawa flavonoid mempunyai kemampuan antioksidan dan memiliki efek antiinflamasi yang tinggi pada penyakit inflamasi kronis. [6] Kandungan flavonoid yang tinggi pada ekstrak daun trembesi mempunyai sifat antiinflamasi, dapat mencegah dan membentuk mediator inflamasi dari jalur lipooksigenase dari metabolisme asam arakidonat dan dapat mengurangi peradangan terhadap enzim siklooksigenase-2 (COX-2). [7]

Berdasarkan penjelasan yang telah diuraikan, dilaksanakanlah penelitian dengan menggunakan ekstrak daun trembesi sebagai inhibitor antiinflamasi, serta untuk

mengetahui efek antiinflamasinya terhadap ekspresi enzim siklooksigenase-2 (COX-2).

II. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium *in vivo*, rancangan *desain post test only control group design*. Populasi penelitian ini adalah tikus putih berjenis kelamin jantan (*Rattus norvegicus*). Metode pengambilan sampel menggunakan sampel acak yang dihitung dengan rumus Lemeshow, sehingga diperoleh 3 kelompok dengan total 30 ekor tikus

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain *microplate reader* / spektrofotometer, timbangan hewan, botol maserasi, timbangan analitik (precisa jarum oral), jarum suntik, gelas ukur, beaker glass, lumpang dan *stamfer*, corong, erlenmeyer, krus porselen, labu ukur, kertas saring, *rotary evaporator*, pipet mikro, sumur mikroplate, *waterbath* dan *sentrifuge*. Sedangkan bahan-bahan yang dimanfaatkan pada penelitian ini adalah daun trembesi (*Samanea saman* (Jacq.) Merr.), tikus wistar putih jantan (*Rattus norvegicus*), karagenan, etanol 96%, natrium klorida 0,9%, natrium diklofenak, natrium karboksimetil selulosa, makanan tikus, asam klorida, dan antibodi primer.

2.2. Prosedur Kerja

2.2.1 Persiapan Hewan Coba

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor, umur 2-3 bulan, berat badan kisaran 200-250 gram dibagi dalam 3 kelompok dengan pembagian masing-masing kelompok terdiri 10 ekor tikus per kandang. Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan.

2.2.2 Pembuatan Ekstrak Daun Trembesi

Daun trembesi dicuci dan disortir, dipanaskan dengan diletakkan di bawah sinar matahari ditutup dengan kain berwarna hitam hingga kering. Daunnya dihaluskan, dan diperoleh bubuk simplisia. Bubuk daun trembesi sebanyak 100gr dan 200gr dimasukkan ke dalam bejana maserasi, kemudian ditambahkan etanol 96% di atas *shaker* hingga homogen dan didiamkan 1x24 jam. Maserat disaring dan dilakukan penguapan dengan *rotary evaporator* dengan suhu 60°C selama 2 jam hingga etanol terpisah sehingga didapatkan 100% ekstrak daun trembesi kemudian ditambahkan aquades sehingga menjadi konsentrasi trembesi 12%. Ekstrak daun trembesi selanjutnya dibuat dalam dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

2.2.3 Pemekatan Ekstrak

Ekstrak daun trembesi dilakukan pemekatan menggunakan *rotary evaporator* dan *waterbath* sampai didapatkan ekstrak pekat.

Ekstrak disimpan di wadah gelap dan terlindung sinar matahari. Penyimpanan hingga 2 hari karena menghasilkan daya antibakteri yang tinggi.

2.2.4 Pembuatan Suspensi Natrium

Karboksimetil Selulosa (CMC-Na) 0,5%

Natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na) sebanyak 100 mg ditambahkan dengan air panas 30x berat CMC-Na hingga larut, kemudian ditambahkan aquades 10 ml hingga homogeny lalu diinjeksikan CMC-Na dosis 0,5 ml.

2.2.5 Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun

Trembesi

Sediaan uji dibuat dengan ekstrak daun trembesi disuspensi dengan CMC Na 0,5%. CMC-Na 100 mg kemudian ditambahkan dengan air panas 20x berat CMC-Na, dimasukkan ekstrak daun trembesi hingga dosis 100 mg dan 200 mg sesuai konsentrasi 12% dan dicukupkan volume larutan dengan aquades 10 ml.

2.2.6 Pembuatan Suspensi Karagenan 1%

Karagenan sebanyak 1 gram disuspensikan dalam 100 mL CMC-Na 0,5%.

2.2.7 Perlakuan membuat radang setelah kelompok sampel sesuai pemeliharaan

Karagenan diberikan untuk menginduksi peradangan dan dosis 0,1 ml disuntikkan secara subplantar ke telapak kaki tikus dengan dosis 100 mg/kgBB untuk kelompok perlakuan 1 dan dosis 200 mg/kgBB untuk kelompok perlakuan 2.

2.2.8 Pembuatan Preparat Histologi

Setelah 6 jam, tikus didekaputasi dan dibiopsi 3x3mm pada telapak kaki tikus. Jaringan yang telah dibiopsi dimasukkan tabung fiksasi NBF 10% perbandingan 1:20, disimpan ke dalam *deep freezer* (kondisi sangat dingin) sebelum dilakukan *processing* jaringan. *Processing* jaringan dilakukan dengan cara pemotongan blok parafin *histosec* 4 mm, lalu dimasukkan ke dalam *waterbath* dan diparafinisasi, selanjutnya diletakan kondisi utuh di kaca objek (khusus IHC).

2.2.9 Pewarnaan Imunohistokimia

Prosedur dimulai dengan melakukan deparafinasi preparat dengan xylene sebanyak 3 kali masing-masing 3 menit. Selanjutnya dilakukan rehidrasi preparat menggunakan etanol 100% selama 2 menit, etanol 95% selama 2 menit dan etanol 70% selama 1 menit, kemudian dengan air selama 1 menit. Preparat direndam selama 10 menit pada suhu kamar dalam *peroxidase blocking solution*, diinkubasi dalam *prediluted blocking serum* 25°C selama 10 menit. Preparat direndam

dalam buffer sitrat pH 6,0 dipanaskan dalam *waterbath* suhu 95° (20 menit) dan dikeluarkan sampai suhu ruang \pm 20 menit. Selanjutnya preparat dicuci dengan *phosphate buffer saline* (PBS) selama 5 menit, lalu diinkubasikan dengan kromogen diaminobenzidine (DAB) 25°C selama 10 menit, dilanjutkan inkubasi dengan hematoksin eosin selama 3 menit. Preparat dicuci dengan air mengalir, kemudian dibersihkan dan ditetesi mounting media. Preparat ditutup dengan coverslip dan dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x dalam 8 lapang pandang Preparat berwarna coklat sel menandakan COX-2, sedangkan biru, sel tidak diekspresikan enzim COX-2.

2.2.10 Skoring Pewarnaan

Imunohistokimia (IHC)

Skoring ditentukan berdasarkan hasil pewarnaan IHC dengan ketentuan skor 0: negatif (persentase 0%), skor 1: positif '*weak*' (persentase 1-25%), skor 2: positif '*moderate*' (persentase 26-50%), skor 3: positif '*strong*'

(persentase 51-75%), skor 4: positif '-'
(persentase 76-100%).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak daun trembesi sebagai antiinflamasi terhadap ekspresi enzim COX-2. Hasil penelitian pada kelompok perlakuan yang menggunakan ekstrak daun trembesi didapatkan ekspresi enzim COX-2 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol sehingga dikatakan ekstrak daun trembesi 12% mempunyai efek penghambatan terhadap ekspresi enzim COX-2.

Perhitungan ekspresi enzim COX-2 dengan mikroskop pembesaran 400x, gradasi semikuantitatif didapatkan skor :

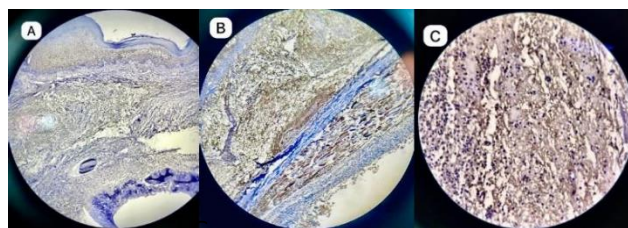
- a. Kelompok perlakuan 1 ekstrak daun trembesi dosis 100 mg/kgBB. Skor 1 : Positif '*weak*' (Persentase 1-25%).
- b. Kelompok perlakuan 2 ekstrak daun trembesi dosis 200 mg/kgBB. Skor 1: Positif '*weak*' (Persentase 1-25%).
- c. Kelompok kontrol CMC NA 0,5%. Skor 3: Positif '*Strong*' (Persentase 51-75%)

Tabel 1. Rerata ekspresi enzim siklooksigenase-2 (COX-2)

Kelompok	Rerata Ekspresi Enzim COX-2
Kelompok Kontrol	48.57
Kelompok Perlakuan Ekstrak Daun Trembesi 100 mg/kgBB	13.00
Kelompok Perlakuan Ekstrak Daun Trembesi 200 mg/kgBB	16.50

Hasil pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan ekspresi enzim COX-2 dihitung berdasarkan jumlah sel neutrofil yang terekspresi. Sel dengan sitoplasma berwarna

coklat kegelapan artinya mengekspresi enzim COX-2 sedangkan biru keunguan tidak mengekspresi enzim COX-2.



Gambar 1 Ekspresi enzim COX-2. (A). Kelompok perlakuan 1 ekstrak daun trembesi dosis 100 mg/kgBB. Skor 1. (B). Kelompok perlakuan 2 ekstrak daun trembesi dosis 200 mg/kgBB. Skor 1. (C). Kelompok kontrol CMC NA 0,5% Skor 3.

Tabel 2 Uji Kruskal-Wallis

Ekstrak Daun Trembesi	Mean ± SD	Signifikansi
100 mg/kgBB	13 ± 2,582	
200 mg/kgBB	16.50 ± 3.375	0.000
CMC NA	48,57 ± 3,780	

Berdasarkan **Tabel 2**, ekspresi rata-rata enzim COX-2 dalam kelompok yang diberi ekstrak daun trembesi 100 mg/kgBB adalah 13, sedangkan kelompok yang diberi ekstrak daun

trembesi 200 mg/kgBB sebesar 16.50. Nilai signifikansi 0.000 < 0.05 dapat diartikan bahwa ada perbedaan antar masing-masing kelompok.

Tabel 3 Uji Mann-Whitney Hasil Perlakuan 100 mg dengan dosis 200 mg

Ekstrak Daun Trembesi	Mean ± SD	Selisih Mean	Signifikansi
100 mg/kgBB	13±2,582	-3,5	0.024
200 mg/kgBB	16.50±3.375		

Berdasarkan **Tabel 3**, Selisih rata-rata antara kelompok yang diberi ekstrak daun trembesi

100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB adalah -3.5. Kelompok yang diberikan ekstrak daun

trembesi 200 mg/kgBB lebih unggul dibandingkan kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi dengan kandungan 100 mg/kgBB. Nilai signifikansi 0.024 dapat

diartikan terdapat perbedaan antara kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi 100 mg/kgBB dengan kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi 200 mg/kgBB.

Tabel 4. Uji Mann-Whitney Perlakuan 100 mg vs CMC NA.

Ekstrak Daun Trembesi	Mean ± SD	Selisih Mean	Signifikansi
100 mg/kgBB	13±2,582	-35,57	0.000
CMC NA	48,57±3,780		

Berdasarkan **Tabel 4**, Selisih rata-rata antara kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi 100 mg/kgBB dengan kelompok kontrol CMC-Na adalah -35,57. Kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi 100 mg/kgBB lebih kecil dibandingkan kelompok

yang diberi CMC-Na. Nilai signifikansinya 0.000 dapat diartikan terdapat perbedaan antara kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi 100 mg/kgBB dengan kelompok kontrol CMC-Na.

Tabel 5 Uji Mann-Whitney Perlakuan 200 mg vs CMC NA

Ekstrak Daun Trembesi	Mean ± SD	Selisih Mean	Signifikansi
200 mg/kgBB	16.50±3.375	-32,07	0.000
CMC NA	48,57±3,780		

Berdasarkan **Tabel 5**, Selisih rata-rata antara kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi 200 mg/kgBB dengan kelompok kontrol CMC-Na adalah -32,07. Kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi dengan dosis 100 mg/kgBB lebih kecil dibandingkan kelompok yang diberi CMC-Na. Nilai

signifikansi 0.000 dapat diartikan terdapat perbedaan antara kelompok yang diberikan ekstrak daun trembesi 200 mg/kgBB dengan kelompok kontrol CMC-Na.

Proses inflamasi menyebabkan peningkatan prostaglandin. Peningkatan prostaglandin merangsang saraf nyeri dan meningkatkan

respon inflamasi. Kerusakan jaringan terjadi ketika bekuan darah terbentuk, diikuti fase inflamasi pada hari ke 1-3, fase proliferasi pada hari ke 3-7 dan remodelling pada hari ke 7-14 pasca cedera. [8] Berdasarkan hasil pengukuran ekspresi enzim COX-2, ekstrak daun trembesi 100 mg konsentrasi 12% memberikan efek penghambatan ekspresi enzim COX-2 dibandingkan kelompok perlakuan dosis 200 mg dan kelompok kontrol negatif CMC Na. [9]

Kapabilitas dalam menghalangi aktivasi NFkB menghaalangi sintesis IL-1 dan TNF- α sehingga menyebabkan berkurangnya stimulasi fosfolipid pada membran penyembuhan luka, kemudian menyebabkan asam arakhidonat melekat pada membran sel fosfolipid akibat aktivasi fosfolipase. Menurunnya sintesis protein COX-2 serta biosintesis prostaglandin, dapat mengurangi respon peradangan. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa flavanoid yang berasal dari ekstrak daun trembesi bersifat antioksidan. Mengurangi peradangan pada area yang tidak terjadi vasodilatasi dan peninggian permeabilitas kapiler, sehingga aktivasi C5a gagal dan menghambat adhesi neutrofil, sehingga dapat mengurangi migrasi neutrofil masuk ke jaringan, dan menyebabkan penurunan inflamasi. [10] [11] Imunohistokimia merupakan teknik pewarnaan histologis yang memungkinkan

deteksi antigen jaringan (marker) dalam sampel menggunakan prinsip interaksi antigen-antibodi yang spesifik. Ekspresi enzim meningkat dan bervariasi pada setiap kelompok. Pada uji Kruskal-Wallis diamati dengan mengetahui efek antiinflamasi ekstrak daun trembesi terhadap ekspresi enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Pada uji Mann Whitney diketahui bahwa pada ketiga perlakuan kedua sampel terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil analisis konsisten dengan pengaruh ekstrak daun trembesi sebagai antiinflamasi terhadap ekspresi enzim siklooksigenase-2 (COX-2). [12]

Ekstrak daun trembesi membantu mengurangi peradangan sebesar 12% karena mengandung senyawa flavonoid. Efek antiinflamasi ekstrak daun trembesi mengganggu pembentukan fosfolipid asam arakidonat dan mengurangi produksi metabolit inflamasi. [13] Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa flavonoid memiliki sifat antioksidan tinggi dan memberi efek antiinflamasi pada peradangan kronis. [6] Senyawa steroid pada daun trembesi mempunyai aktivitas antioksidan, menghambat enzim fosfolipase dan mempengaruhi enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Kandungan antioksidan yang tinggi serta kadar flavonoid dari ekstrak daun trembesi memberi efek antiinflamasi dengan mempengaruhi siklooksigenase-2 (COX-2) sehingga mediator inflamasi terhambat. [7]

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak daun trembesi (*Samanea saman* (Jacq.) (Merr.) mempunyai pengaruh terhadap penurunan inflamasi terhadap enzim siklooksigenase-2 (COX-2).

IV. KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah ekstrak daun trembesi mempunyai efek pada penurunan inflamasi terhadap enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Penelitian untuk menguji toksisitas ekstrak daun trembesi (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr.) perlu dilakukan untuk menguji keamanan penggunaan ekstrak daun trembesi (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr.) sebagai alternatif terapi sebagai antiinflamasi.

V. UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu peneliti mengucapkan terimakasih kepada DPASR Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Universitas Airlangga dan seluruh rekan peneliti yang telah turut berkontribusi dalam penelitian ini. Kolaborasi yang erat antara kami telah membuka pintu pemahaman yang lebih mendalam terhadap topik yang kami teliti.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] V. Kumar, A. Abbas and J. Aster, Robbins Basic Pathology, Philadelphia: Elsevier, 2015.
- [2] E. Sukanti, "Pengaruh Status Kebersihan Gigi dan Mulut (OHI-S2017. terhadap Status Gingiva (GI) pada Siswa SMP PSM Kota Bukittinggi," *Menara Ilmu*, vol. 11, no. 74, pp. 77-82, 2017.
- [3] R. Panettieri, D. Schaafsma, Y. Amrani, C. Koziol-White, R. Ostrom and O. Tliba, "Non-Genomic Effects Of Glucocorticoids: An Updated View," *Trends In Pharmacological Sciences*, vol. 40, no. 1, pp. 38-49, 2019.
- [4] A. Sari, Erba and Vidya, "Ekstraksi Flavonoid dari Temu Ireng (*Curcuma Aeruginosa* Roxb) dan Aplikasinya Pada Sabun Transparan," *Jurnal Konversi*, vol. 5, no. 1, p. 18, 2016.
- [5] S. Maleki, J. Crespo and B. Cabanillas, "Anti- Inflammatory Effects Of Flavonoids," *Food Chemistry*, vol. 30, no. 299, p. 125124, 2019.
- [6] M. Sajid, M. Khan, S. Shah, M. Majid, H. Ismail and S. Maryam, " Investigations On Anti-

- Inflammatory And Analgesic Activities Of *Alnus Nitida* Spach (Endl) Stem Bark in Sprague Dawley Rats," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 198, no. 407-16, p. 23, 2017.
- [7] I. Ifora, B. Sintia and Y. Srangenge, "Pengaruh Penghambatan Enzim Siklooksigenase-2 dan Aktivitas Antiinflamasi dari Ekstrk Daun Ketumbar (*Coruandrum Sativum* L.)," *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, vol. 11, no. 1, pp. 17-24, 2021.
- [8] K. Kharisma, D. Wahyuni, R. J. Hesturini and A. D. Lestari, "Aktivitas Analgesik Daun Trembesi (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr.)," *Jurnal Wiyata*, vol. 7, no. 2, pp. 130-143, 2020.
- [9] T. S. Dewi, N. Puspawati and D. Suarya, "Keterkaitan Cyclooxygenase (Cox)-2 Terhadap Perkembangan Terapi Kanker," *Jurnal Kimia*, vol. 9, no. 1, pp. 13-19, 2015.
- [10] A. Fajrin, "Keterkaitan Cyclooxygenase (Cox)-2 Terhadap Perkembangan Terapi Kanker," *Stomatognatic*, vol. 10, no. 1, pp. 6-11, 2013.
- [11] E. Lenselink, "Role of Fibronectin in Normal Wound Healing," *International Wound Journal*, vol. 12, pp. 313-316, 2015.
- [12] K. R. Pertiwi, "Penerapan Immunohistokimia pada Riset Laboratorium Histopatologi: Deteksi Kematian Sel pada Trombus Koroner dengan Teknik Virtual Multipel Immunohistokimia," Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, 2015.
- [13] R. Tungadi and A. Kadir, "Burn Wound Healing Effect of Trembesi (*Samanea saman*) Leaves Extract Gel on Rats (*Rattus novergicus*)," *Int J Pharmtech Res*, vol. 7, no. 4, 2015.