

EVALUASI TANAMAN DENGAN AKTIVITAS ANTIINFLAMASI YANG DIGUNAKAN MASYARAKAT KEPULAUAN SANGIHE DENGAN METODE STABILISASI MEMBRAN ERITROSIT

EVALUATION OF PLANTS WITH THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY USED BY THE SANGIHE ISLANDS COMMUNITY USING THE ERYTHROCYTE MEMBRANE STABILIZATION METHOD

**Donald Emilio Kalonio^{1*}, Elvie Rifke Rindengan¹, Elisabeth Natalia Barung¹,
Djois Sugiatty Rintjap¹**

¹ Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Manado
Jl. Manguni 20 Malendeng-Perkamil, Kota Manado, Sulawesi Utara

*Email Corresponding: donald.emilio@poltekkes-manado.ac.id

Submitted : 7 January 2023

Revised : 10 March 2023

Accepted: 6 April 2023

ABSTRAK

Keanekaragaman flora dan fauna endemik serta kearifan lokal masyarakat Kepulauan Sangihe dalam pemanfaatan tanaman untuk pengobatan, khususnya sebagai antiinflamasi dapat dijadikan dasar penemuan dan pengembangan obat baru. Akan tetapi, untuk menyediakan bukti ilmiah, perlu dilakukan uji farmakologi untuk mengetahui mekanisme kerjanya. Penelitian bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antiinflamasi tanaman yang digunakan oleh masyarakat Kepulauan Sangihe dengan metode stabilisasi membran eritrosit. Metode penelitian yang digunakan adalah survei eksploratif dan eksperimen. Penelitian dilakukan di wilayah Kepulauan Sangihe. Informan pada penelitian ini adalah pengobat tradisional atau sesepuh masyarakat yang menggunakan tanaman sebagai antiinflamasi. Data yang diperoleh adalah persentase aktivitas stabilisasi membran dianalisis menggunakan regresi linear untuk menentukan nilai IC₅₀. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat sembilan tanaman obat yang dimanfaatkan secara tradisional sebagai antiinflamasi oleh masyarakat Kepulauan Sangihe. Tanaman tersebut adalah daun Limpa Dalreng, kulit batang Nonang, daun Bunalre, daun Duku Bunalre, duri Pasa, daun Bakeng, herba Malrunto dan herba Dumarela memperlihatkan aktivitas antiinflamasi yang diduga melalui mekanisme stabilisasi membran eritrosit dari hemolisis yang diinduksi panas, sedangkan kulit batang Pempararaeng bukan melalui mekanisme tersebut.

Kata kunci : Tanaman dengan aktivitas antiinflamasi, Kepulauan Sangihe, stabilisasi membran eritrosit

ABSTRACT

The biodiversity of endemic flora and fauna as well as the local wisdom of the Sangihe Islands community in the used of plants for treatment, especially as anti-inflammatory, could be used as the basis for the new drugs discovery and development. However, to provide scientific evidence, it was necessary to conduct pharmacological evaluation to determine its mechanism of action. This study aimed to evaluate the anti-inflammatory activity of plants used by the Sangihe Islands community using the erythrocyte membrane stabilization method. The research method used in this research was exploratory survey research and

laboratory experiments. The research was conducted in the Sangihe Islands region. Informants in this study were traditional healers or community elders who used plants as an anti-inflammatory. Data of the percentage of membrane stabilization activity were analyzed using linear regression to determine the IC_{50} value. The result of this study showed Nine medicinal plants were traditionally used as anti-inflammation by the Sangihe Islands community. The Limpa Dalreng leaves, Nonang bark, Bunalre leaves, Duku Bunalre leaves, Pasa thorns, Bakeng leaves, Malrunto herbs and Dumarela herbs show anti-inflammatory activity through the stabilizing erythrocyte membranes from heat-induced hemolysis as a possible mechanism of action, while Pempararaeng bark does not go through this mechanism.

Keywords: Plants with anti-inflammatory activity, Sangihe Islands, erythrocyte membrane stabilization

PENDAHULUAN

Kepulauan Sangihe, Propinsi Sulawesi Utara, termasuk dalam Kawasan Wallacea, sehingga memiliki biodiversitas flora dan fauna endemik yang sangat tinggi, yang tidak ditemukan di wilayah lainnya (Tallei, Nangoy and Saroyo, 2016). Etnis Sangir merupakan salah satu suku bangsa terbesar yang mendiami Kepulauan Sangihe (Arini, 2018). Pada setiap etnis, terdapat beraneka ragam kearifan lokal masyarakat, termasuk di dalamnya adalah pemanfaatan bahan alam untuk pengobatan tradisional, termasuk untuk penurunan bengkak (radang) atau inflamasi.

Penemuan dan pengembangan obat atau bahan alam dengan efek antiinflamasi ditujukan untuk mengurangi atau menghambat perkembangan inflamasi (Coura *et al.*, 2015). Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa tanaman memiliki aktivitas antiinflamasi dengan berbagai mekanisme, diantaranya melalui stabilisasi membran eritrosit. Tanaman seperti *Centella asiatica* (Chippada *et al.*, 2011); *Solanum aethiopicum* (Anosike, Obidoa and Ezeanyika, 2012) dan *Cistanche violacea* Desf. (Bougandoura *et al.*, 2016) memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme stabilisasi membran eritrosit.

Penelitian etnobotani pengetahuan lokal tanaman obat dalam pengobatan bengkak (radang) atau inflamasi pada masyarakat Sangihe telah dilakukan oleh beberapa peneliti, antara lain oleh Arini (2018) dan Pelokang *et al.* (2018). Hasil penelitian tersebut dapat digunakan sebagai data awal tentang jenis tanaman, ramuan kegunaan tanaman tersebut dalam pengobatan tradisional. Akan tetapi, untuk menyediakan bukti ilmiah pemanfaatan tanaman dalam pengobatan perlu dilakukan evaluasi manfaat dan keamanan, dimana salah satunya melalui uji farmakodinamika untuk mencari mekanisme aksi farmakologi dari tanaman tersebut (Siswanto, 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antiinflamasi tanaman yang digunakan sebagai antiinflamasi oleh masyarakat Kepulauan Sangihe dengan metode stabilisasi membran eritrosit. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan data untuk menunjang program pemerintah dalam saintifikasi jamu.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *smartphone* terpasang aplikasi GPS, *digital magnetic stirrer* (Tryte Technologies), timbangan analitik (Sartorius), pipet mikro (Thermo Fisher), tangas air (Memmert), inkubator (Memmert), spektrofotometer (Thermo Genesys 10s UV-Vis), dan alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 95% (kualitas teknis, OneMed), air suling (Onelab), *phosphate buffer saline* (p.a, Himedia), indometasin (Sigma), dan tabung darah EDTA (Vaculab). Eritrosit diperoleh dari darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sehat, usia 8-12 minggu dengan berat badan 200-250 g. Penggunaan hewan dalam penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian oleh

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Manado dengan nomor 01/04/104/2021.

Prosedur Penelitian

1. Pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan dengan meminta informasi dari informan tentang tanaman obat yang digunakan dalam pengobatan inflamasi meliputi jenis tanaman dan bagian yang digunakan. Informan pengobat tradisional atau sesepuh masyarakat yang menggunakan tanaman untuk pengobatan inflamasi dan merupakan penduduk asli setempat. Pemilihan informan dilakukan secara *purposive sampling* dan bersedia bekerja sama dengan peneliti.

2. Pengumpulan sampel

Pengumpulan sampel dilakukan dengan meminta informan untuk menunjukkan secara langsung tanaman yang digunakan. Lokasi pengambilan sampel ditandai menggunakan GPS. Tumbuhan obat dokumentasikan, selanjutnya dilakukan pengambilan sampel untuk proses identifikasi dan ekstraksi.

3. Ekstraksi Sampel

Sampel segar diekstraksi menggunakan metode *Macerator-Magnetic Stirrer* (M-MS) dengan pelarut etanol 95% selama 24 jam. Maserat dipisahkan dengan proses filtrasi. Proses ini diulangi sebanyak dua kali menggunakan pelarut yang sama. Semua maserat dikumpulkan dan diupkan pelarutnya menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C kemudian sisa-sisa pelarut diuapkan di atas tangas air hingga diperoleh ekstrak kental (Yashashri *et al.*, 2017; Zaini, Hidriya and Japeri, 2020).

4. Uji Aktivitas Antiinflamasi dengan Metode Stabilisasi Membran Eritrosit

Sebanyak 30 µl darah ditambahkan ke dalam 1470 µl larutan ekstrak dan indometasin (dalam PBS pH 7,4) sehingga diperoleh konsentrasi akhir 10; 50; 100; 500 dan 1000 µg/ml, sebagai kontrol digunakan PBS pH 7,4. Sampel diinkubasi pada suhu 37°C selama 15 menit, kemudian disentrifugasi 1500 g selama 3 menit. Supernatan dibuang dan sel diresuspensi kembali dengan 1,5 ml PBS pH 7,4. Sampel dipanaskan pada tangas air dengan suhu 54°C selama 25 menit dan disentrifugasi 1500 g selama 5 menit. Sebanyak 1000 µl supernatan dipindahkan ke dalam kuvet *disposable* dan *optical density* (OD) diukur menggunakan spektrofotometer pada λ 540 nm (Dharmasiri *et al.*, 2003; Handunnetti *et al.*, 2009; Kumari *et al.*, 2014). Semua seri larutan sampel dan kontrol dibuat 3 kali replikasi. Persentasi (%) aktivitas stabilisasi membran eritrosit dihitung menggunakan persamaan:

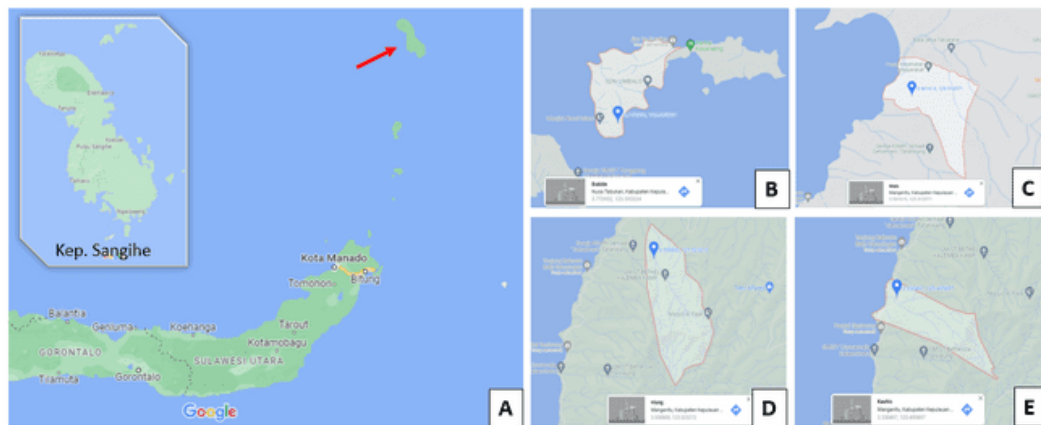
$$\% \text{ aktivitas stabilisasi membran eritrosit} = \frac{OD_{\text{control}} - OD_{\text{sample}}}{OD_{\text{control}}} \times 100$$

Analisis Data

Data berupa persentasi aktivitas stabilisasi membran dianalisa menggunakan analisa regresi untuk menentukan nilai IC₅₀.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian evaluasi aktivitas antiinflamasi tanaman yang digunakan sebagai penurun bengkak oleh masyarakat Kepulauan Sangihe dengan metode stabilisasi membran eritrosit. Daerah dipilih sebagai lokasi penelitian dikarenakan posisi geografisnya yang termasuk dalam kawasan Wallacea dengan endemisitas flora dan fauna yang beragam (Tallei, Nangoy and Saroyo, 2016). Lokasi penelitian dapat dilihat pada [Gambar 1](#).



Gambar 1. Lokasi penelitian.

Keterangan:

A: Kep. Sangihe dan posisinya dari Pulau Sulawesi

B: Desa Bukide

C: Desa Mala

D: Desa Hiung

E: Desa Kauhie

Masyarakat Kepulauan Sangihe secara turun-temurun telah menggunakan tanaman untuk pengobatan penyakit, termasuk diantaranya untuk penurun bengkak atau antiinflamasi (Arini, 2018; Pelokang, Koneri and Katili, 2018; Pandiangan *et al.*, 2019). Hasil penelitian pada **Tabel I** dan **Gambar 2** memperlihatkan sembilan tanaman obat yang dimanfaatkan secara tradisional sebagai antiinflamasi. Daun merupakan bagian tanaman yang paling sering digunakan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pandiangan *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa daun merupakan bagian tanaman yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat etnis Sangir dalam pengobatan tradisional.

Tabel I. Tanaman Obat yang Dimanfaatkan Sebagai Antiinflamasi

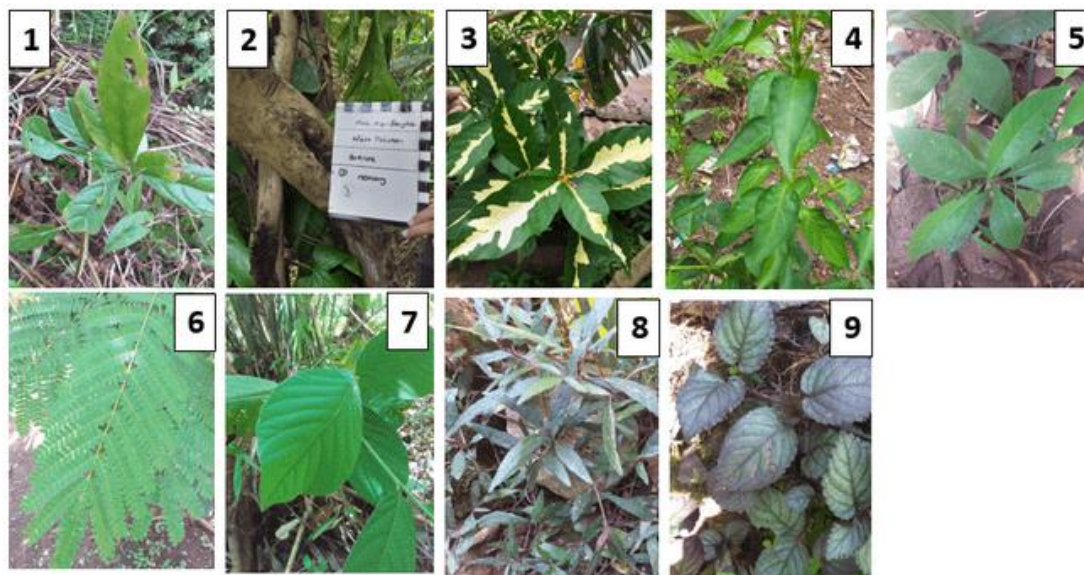
No.	Nama Lokal	Nama Ilmiah*	Bagian yang Digunakan	Titik Koodinat
1.	Limpa Dalreng	<i>Aporosa sp.</i>	Daun	3.7732916, 125.5889857
2.	Nonang	<i>Cordia myxa</i> L.	Kulit Batang	-#
3.	Pempararaeng	<i>Graptophyllum pictum</i> (L.) Griff.	Kulit Batang	-#
4.	Bunalre	<i>Dipteracanthus cf. prostratus</i> (Poir.) Nees	Daun	-#
5.	Duku Bunalre	<i>Pseuderanthemum sp.</i>	Daun	-#
6.	Pasa	<i>Caesalpinia sappan</i> L.	Duri	3.5620008, 125.5191501
7.	Bakeng	<i>Cryptocarya sp.</i>	Daun	3.564384, 125.516675
8.	Malrunto	fam. Acanthaceae	Herba	3.5494058, 125.5237024
9.	Dumarela	<i>Hemigraphis alternata</i> (Burm.f.) T.Anderson	Herba	3.5494058, 125.5237024

Keterangan:

* : Hasil identifikasi Pusat Penelitian Biologi – BRIN No. B-945/V/DI.05.07/12/2021

: tidak ada jaringan internet

Gambar tanaman obat yang dimanfaatkan sebagai antiinflamasi dapat dilihat pada **Gambar 2** berikut:



Gambar 2. Tanaman Obat yang Dimanfaatkan Sebagai Antiinflamasi Oleh Masyarakat Kepulauan Sangihe

Keterangan:

1. Limpa Dalreng (*Aporosa* sp.)
2. Nonang (*Cordia myxa* L.)
3. Pempararaeng (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.)
4. Bunalre (*Dipteracanthus* cf. *prostratus* (Poir.) Nees)
5. Duku Bunalre (*Pseuderanthemum* sp.)
6. Pasa (*Caesalpinia sappan* L.)
7. Bakeng (*Cryptocarya* sp.)
8. Malrunto (famili Acanthaceae)
9. Dumarela (*Hemigraphis alternata* (Burm.f.) T.Anderson)

Pemanfaatan tanaman dalam pengobatan perlu dibuktikan manfaat dan keamanannya, salah satunya melalui uji farmakodinamika untuk mencari mekanisme aksi farmakologi dari tanaman atau zat aktif yang terkandung di dalamnya (Siswanto, 2013). Pada penelitian ini, pengujian aktivitas farmakologi menggunakan ekstrak dari sembilan tanaman obat tersebut. Metode ekstraksi yang digunakan adalah *Macerator-Magnetic Stirrer* (M-MS) dengan pelarut etanol 95%. Metode ekstraksi M-MS adalah kombinasi maserator dengan pengaduk berkesinambungan (Zaini, Hidriya and Japeri, 2020). Metode ini dipilih karena efisiensinya, dapat menghindari kejenuhan sekaligus mengoptimalkan proses ekstraksi secara maserasi (Yashashri *et al.*, 2017; Zaini, Hidriya and Japeri, 2020).

Untuk membuktikan aktivitas antiinflamasi dari sembilan tanaman tersebut, dilakukan pengujian menggunakan metode stabilisasi membran eritrosit dari hemolisis yang diinduksi panas. Membran eritrosit dianggap analog dengan membran lisosom. Selama proses inflamasi, enzim lisosom yang dilepaskan neutrofil yang teraktivasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui kerusakan makromolekul dan lipid peroksidasi membran. Stabilisasi membran sel darah merah dari hemolisis dapat diukur sebagai aktivitas antiinflamasi (Kumari *et al.*, 2015).

Tabel II. Hasil pengujian aktivitas antiinflamasi dengan menggunakan metode stabilisasi membran eritrosit

No.	Nama Lokal (Ilmiah)	IC ₅₀ (µg/mL)
1.	Limpa Dalreng (<i>Aporosa</i> sp.)	<10
2.	Nonang (<i>Cordia myxa</i> L.)	190,967
3.	Pempararaeng (<i>Graptophyllum pictum</i> (L.) Griff.)	>1000
4.	Bunalre (<i>Dipteracanthus cf. prostratus</i> (Poir.) Nees)	326,036
5.	Duku Bunalre (<i>Pseuderanthemum</i> sp.)	50,598
6.	Pasa (<i>Caesalpinia sappan</i> L.)	66,498
7.	Bakeng (<i>Cryptocarya</i> sp.)	98,164
8.	Malrunto (famili Acanthaceae)	147,215
9.	Dumarela (<i>Hemigraphis alternata</i> (Burm.f.) T. Anderson)	70,775
10.	Indometasin	91,589

Hasil penelitian pada **Tabel II** memperlihatkan bahwa daun Limpa Dalreng (*Aporosa* sp.), kulit batang Nonang (*Cordia myxa* L.), daun Bunalre (*Dipteracanthus cf. prostratus* (Poir.) Nees), daun Duku Bunalre (*Pseuderanthemum* sp.), duri Pasa (*Caesalpinia sappan* L.), daun Bakeng (*Cryptocarya* sp.), herba Malrunto (famili Acanthaceae) dan herba Dumarela (*Hemigraphis alternata* (Burm.f.) T. Anderson) memiliki aktivitas antiinflamasi diduga melalui mekanisme stabilisasi membran eritrosit dari hemolisis yang diinduksi panas, sedangkan kulit batang Pempararaeng (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.) bukan melalui mekanisme tersebut. Nilai IC₅₀ daun tanaman Limpa Dalreng (<10 µg/mL), daun Duku Bunalre (50,598 µg/mL), duri Pasa (66,498 µg/mL), dan herba Dumarela (70,775 µg/mL) lebih kecil dibandingkan pembanding Indometasin (91,589 µg/mL). Aktivitas antiinflamasi melalui stabilisasi membran eritrosit terhadap hemolisis terbesar ditunjukkan oleh daun Limpa Dalreng. Tanaman dengan aktivitas stabilisasi membran berperan pada fase awal inflamasi melalui penghambatan pelepasan mediator inflamasi (Arawwawala *et al.*, 2010). Aktivitas stabilisasi membran yang ditunjukkan oleh ekstrak tanaman diduga melalui interaksi senyawa kimia yang terkandung di dalamnya dengan membran protein atau melalui kemampuan memperluas rasio volume/luas permukaan sel. Ekstrak tanaman yang mengandung steroid memperlihatkan aktivitas stabilisasi membran, sedangkan senyawa flavonoid, saponin, dan tanin menunjukkan efek stabilisasi membran lisosom (Okoli and Akah, 2004; Debnath *et al.*, 2013).

Berbagai penelitian ilmiah membuktikan bahwa beberapa tanaman memiliki efektivitas sebagai antiinflamasi dengan berbagai mekanisme. *Centella asiatica* memperlihatkan efek antiinflamasi melalui aktivitas stabilisasi membran (Chippada *et al.*, 2011), *Clerodendrum paniculatum* melalui penghambatan pembentukan udema (Joseph, Bindhu and Aleykutty, 2013), *Culcasia scandens* melalui penghambatan migrasi leukosit (Okoli and Akah, 2004). Juga dilaporkan bahwa beberapa tanaman seperti *Clerodendrum inerme*, *Cyperus rotundus* dan *Hibiscus sabdariffa* memperlihatkan efek antiinflamasi yang potensial melalui modulasi ekspresi protein inflamasi (Arulselvan *et al.*, 2016). Oleh karena itu untuk perlu dilakukan penelitian lebih lanjut baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk membuktikan efek farmakologi antiinflamasi dari sembilan tanaman tersebut. Penelitian yang komprehensif tersebut diharapkan dapat menjadi bahan masukan untuk menunjang program pemerintah dalam saintifikasi jamu.

KESIMPULAN

Sembilan tanaman yang dimanfaatkan secara tradisional sebagai antiinflamasi oleh masyarakat Kepulauan Sangihe. Daun tanaman Limpa Dalreng, kulit batang Nonang, daun Bunalre, daun Duku Bunalre, duri Pasa, daun Bakeng, herba Malrunto dan herba Dumarela memperlihatkan aktivitas antiinflamasi diduga melalui mekanisme stabilisasi membran eritrosit dari hemolisis yang diinduksi panas, sedangkan kulit batang Pempararaeng bukan melalui mekanisme tersebut.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini terlaksana atas bantuan dana dari Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Manado melalui skema Risbinakes 2021.

DAFTAR PUSTAKA

- Anosike, C. A., Obidoa, O. and Ezeanyika, L. U. (2012) 'Membrane Stabilization as A Mechanism of The Anti-Inflammatory Activity of Methanol Extract of Garden Egg (*Solanum aethiopicum*)', *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(1), p. 76. doi: 10.1186/2008-2231-20-76.
- Arawwawala, M. *et al.* (2010) 'Anti-Inflammatory Activity of *Trichosanthes cucumerina* Linn. in Rats', *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier Ireland Ltd, 131, pp. 538–543. doi: 10.1016/j.jep.2010.07.028.
- Arini, D. I. D. (2018) 'Pengetahuan Lokal Masyarakat Sulawesi Utara Dalam Pemanfaatan Pohon Hutan Sebagai Bahan Obat Tradisional', *Jurnal Masyarakat dan Budaya*, 19(2), pp. 161–174. doi: 10.14203/jmb.v19i2.444.
- Arulselvan, P. *et al.* (2016) 'Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Publishing Corporation, 2016, pp. 1–15. doi: 10.1155/2016/5276130.
- Bougandoura, A. *et al.* (2016) 'Chemical Constituents and In Vitro Anti-inflammatory Activity of *Cistanche violacea* Desf. (Orobanchaceae) Extract', *Fitoterapia*. Elsevier B.V., 109, pp. 248–253. doi: 10.1016/j.fitote.2016.01.010.
- Chippada, S. C. *et al.* (2011) 'In Vitro Anti Inflammatory Activity of Methanolic Extract of *Centella asiatica* by HRBC Membrane Stabilisation', *Rasayan Journal of Chemistry*, 4(2), pp. 457–460.
- Coura, C. O. *et al.* (2015) 'Mechanisms Involved in the Anti-Inflammatory Action of a Polysulfated Fraction from *Gracilaria cornea* in Rats', *PLoS ONE*, 10(3), pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0119319.
- Debnath, P. C. *et al.* (2013) 'Membrane Stabilization - A Possible Mechanism of Action for The Anti-Inflammatory Activity of A Bangladeshi Medicinal Plant: *Erioglossum rubiginosum* (Bara Harina)', *Pharmacognosy Journal*. Elsevier Ltd, 5(3), pp. 104–107. doi: 10.1016/j.phcgj.2013.04.001.
- Dharmasiri, M. G. *et al.* (2003) 'Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Mature Fresh Leaves of *Vitex negundo*', *Journal of Ethnopharmacology*, 87, pp. 199–206. doi: 10.1016/S0378-8741(03)00159-4.
- Handunnetti, S. *et al.* (2009) 'Anti-Inflammatory Activity of *Ixora Coccinea* Methanolic Leaf Extract', *Pharmacognosy Research*, 1(2), pp. 80–90.
- Joseph, J., Bindhu, A. R. and Aleykutty, N. A. (2013) 'In Vitro and In Vivo Antiinflammatory Activity of *Clerodendrum paniculatum* Linn. Leaves', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. India: Medknow Publications & Media Pvt Ltd, 75(3), pp. 376–379. doi: 10.4103/0250-474X.117428.
- Kumari, C. S. *et al.* (2015) 'Invitro Anti-Inflammatory and Anti-Arthritic Property of *Rhizophora ucrinata* Leaves', *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6(3), pp. 482–485.
- Kumari, K. D. K. P. *et al.* (2014) 'Anti-Inflammatory Activity of Dried Flower Extracts of *Aegle Marmelos* in Wistar Rats', *Journal of Ethnopharmacology*, 151, pp. 1202–1208. doi: 10.1016/j.jep.2013.12.043.
- Okoli, C. O. and Akah, P. A. (2004) 'Mechanisms of The Anti-Inflammatory Activity of The Leaf Extracts of *Culcasia scandens* P. Beauv (Araceae)', *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 79(3), pp. 473–481. doi: 10.1016/j.pbb.2004.08.012.
- Pandiangan, D. *et al.* (2019) 'Diversity of Medicinal Plants and Their Uses by the Sanger Tribe of Sangihe Islands, North Sulawesi, Indonesia', *Biodiversitas*, 20(3), pp. 621–631. doi: 10.13057/biodiv/d200301.

- Pelokang, C. Y., Koneri, R. and Katili, D. (2018) 'Pemanfaatan Tumbuhan Obat Tradisional oleh Etnis Sangihe di Kepulauan Sangihe Bagian Selatan, Sulawesi Utara', *Jurnal Bioslogos*, 8(2).
- Siswanto (2013) 'Saintifikasi Jamu Sebagai Upaya Terobosan Untuk Mendapatkan Bukti Ilmiah Tentang Manfaat Dan Keamanan Jamu', *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 15(2), pp. 203–211. doi: 10.22435/bpsk.v15i2Apr.2994.
- Tallei, T. E., Nangoy, M. J. and Saroyo (2016) 'Potensi Biodiversitas Tumbuhan di Taman Hutan Raya Gunung Tumpa sebagai Basis Ketahanan Pangan Masyarakat Lokal', in *Prosiding Seminar Nasional Pertanian 2016: Pengembangan Sumber Daya Untuk Menunjang Kemandirian Pangan*. Manado. doi: 10.13140/RG.2.2.13584.00005.
- Yashashri, H. *et al.* (2017) 'Application of Magnetic Stirrer for Influencing Extraction Method on *Tectona grandis* as Analgesic Activity', *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(9), pp. 634–637. Available at: www.ijpcr.com.
- Zaini, M., Hidriya, H. and Japeri, J. (2020) 'Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol *Muntingia calabura* dengan Variasi Laju Pengadukan Menggunakan Macerator-Magnetic Stirrer (M-MS)', *Jurnal Pharmascience*, 7(2), p. 27. doi: 10.20527/jps.v7i2.9037.