

EFEK ANTI-INFLAMASI EKSTRAK ETANOL 96% BIJI JINTAN HITAM (*Nigella sativa L.*)

Anti-Inflammatory Effect Of Ethanolic Extract 96% Of Black Cumin Seeds (*Nigella sativa L.*)

Muhammad Misbakhul Anam, Devi usdiana Rosyida, Retno Sintowati, Em Sutrisna
Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta
Koresponden author :Em sutrisna, email: es233@ums.ac.id

ABSTRAK

*Inflamasi adalah respon perlindungan tubuh terhadap infeksi dan kerusakan jaringan. Jintan hitam (*Nigella sativa L.*) merupakan salah satu tanaman obat yang banyak digunakan masyarakat. Hasil skrining fitokimia dari jintan hitam memiliki kandungan senyawa thymoquinone yang memiliki efek antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak etanol 96% biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*). Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratorik dengan desain penelitian pretest-posttest control group design. Subyek penelitian menggunakan tikus putih jantan galur wistar berjumlah 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 diberi natrium diklofenak dengan dosis 50mg/kgbb; kelompok 2 diberi perlakuan dengan Aquadest 2 mL/tikus; kelompok 3, 4 dan 5 diberi perlakuan dengan ekstrak etanol 96% biji jintan hitam dengan dosis 250; 500 dan 1000 mg/kgbb. Uji efek antiinflamasi dengan pemberian perlakuan lewat peroral pada hewan uji lalu diinjeksi dengan karagenan. Volume kaki tikus diukur menggunakan pletismometer. Ekstrak etanol 96% biji jintan hitam dianalisis dengan analisis fitokimia. Pada dosis 250, 500, 1000 mg/Kgbb memiliki efek anti-inflamasi dengan menurunkan volume edema menit 90-330 secara signifikan ($p < 0,05$). Senyawa fitokimia ekstrak biji jintan hitam adalah flavonoid, tanin, saponin, triterpen, dan steroid.*

Kata Kunci: Edema, Antinflamasi, Biji Jintan Hitam, *Nigella sativa L.*, Karagenan

ABSTRACT

*Inflammation is body's response to infection and tissue damage. Black cumin (*Nigella sativa L.*) is a medicinal plant that is widely used by the public. Phytochemical screening results from black cumin contain thymoquinone compounds which have anti-inflammatory effects. The purpose of this research was to determine the anti-inflammatory effects of 96% ethanol extract of black cumin seeds (*Nigella sativa L.*). This research uses laboratory experimental research with pretest-posttest control group design. The subjects of the study were 25 male wistar white rats divided into 5 groups. Group 1 was given diclofenac sodium dose of 50 mg / kgbw; group 2 was treated with Aquadest 2 mL / rat; groups 3, 4 and 5 were treated with ethanol extract 96% black cumin seeds at a dose of 250; 500 and 1000 mg / kgbw. Anti-inflammatory test effect by giving oral treatment on test animals then injected with carrageenan. Mice foot volume was measured using a pletismometer. Ethanol extract 96% black cumin seeds were analyzed by phytochemical analysis. At doses of 250, 500, 1000 mg / Kgbw it has an anti-inflammatory effect by significantly reducing the edema volume of 90-330 minutes ($p < 0.05$). Phytochemical compounds of black cumin seed extract are flavonoids, tannins, saponins, triterpenes, and steroids.*

Keywords: Edema, Anti-Inflammatory, Black Cumin Seeds, *Nigella Sativa L.*, Carrageenan

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan suatu respon perlindungan tubuh terhadap infeksi dan kerusakan jaringan. Inflamasi juga terlibat dalam patogenesis seperti arthritis, kanker, stroke, penyakit neurodegeneratif dan kardiovaskular. Tanda kardinal terjadinya inflamasi adalah kemerahan, panas, pembengkakan, nyeri, hilangnya fungsi (Sudirman, *et al.*, 2017). Inflamasi biasanya diobati dengan menggunakan obat *Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID). Pemberian dosis yang penuh NSAID memberikan efek analgetik yang dapat bertahan lama dan efek anti inflamasi yang berguna untuk mengobati nyeri yang berlanjut akibat dari peradangan.

Masyarakat sering menggunakan tanaman jintan hitam sebagai obat untuk mengobati sakit kepala, reumatik, dan mengobati berbagai infeksi bakteri (Sulisti & Radji, 2014). Dari banyak penelitian jintan hitam mempunyai efek anti-inflamasi (Yimer, *et al.*, 2019) dan juga sebagai antioksidan (Mahfur, 2018).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak biji jintan hitam memiliki efek antioksidan dengan IC_{50} 160.51mg/100mL yang diuji aktivitas antiradikal bebas dengan metode DPPH. (Mohammed, *et al.*, 2016). Antioksidan bertanggung jawab untuk menjaga keseimbangan produksi *reactive oxygen species* atau ROS yang berfungsi menghantarkan sinyal inflamasi dan proses fisiologis seperti sistem pertahanan. Ketika keseimbangan produksi ROS terganggu maka terjadi peningkatan atau penurunan produksi ROS yang akan mengakibatkan stres oksidatif (Ingram & Diotallevi, 2017). Stres oksidatif adalah terjadinya ketidakstabilan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan didalam tubuh (Puspitasari, *et al.*, 2016), stres oksidatif terlibat banyak dalam penyakit inflamasi dan bermacam-macam penyakitnya dari cedera iskemia hingga gangguan neurologis dan penuaan. Produksi ROS yang meningkat akan

merusak jaringan dan memicu peradangan melalui produksi mediator proinflamasi dan faktor kemotaksis yang bisa menyebabkan peradangan kronis (Mittal, *et al.*, 2014). Penghambatan pembentukan ROS atau enzim yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas dapat mengurangi peradangan. Dengan demikian tanaman yang memiliki efek antioksidan juga diduga memiliki efek antiinflamasi.

Sejauh ini penggunaan tanaman yang memiliki efek antioksidan yang diduga juga memiliki efek anti inflamasi sebagai pengobatan belum diketahui manfaatnya secara ilmiah. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian, pengujian khasiat tanaman obat pada jintan hitam tersebut sebagai obat bahan alam yang berkhasiat.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium metode *pretest-posttest control group design* teknik pengambilan sampel *simple random sampling* dengan hewan uji tikus *Rattus norvegicus* yang didapat dan

dilakukan penelitian di Laboratorium Farmakologi Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Persiapan dan Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak kental biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak kental biji jintan hitam dibuat dengan tiga tingkatan dosis, yaitu dosis 250 mg/kgbb secara per oral, 500 mg/kgbb secara per oral dan 1000 mg/kgbb secara per oral. Masing-masing dosis ekstrak kental biji jintan hitam dilarutkan dengan tween sebanyak 25 ml.

Aktivitas Antiinflamasi

Sebanyak 25 tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 diberi natrium diklofenak dengan dosis 50 mg/kgbb, kelompok 2 diberi air 2 ml/tikus, kelompok 3,4 dan 5 diberi perlakuan ekstrak kental biji jintan hitam pada dosis 250, 500 dan 1000 mg/kgbb pada masing-masing tikus. Tiga puluh menit kemudian, semua tikus disuntik oleh karagenan 0,1 mL 1% secara subkutan pada subplantar

pedis kaki kanan tikus. Volume kaki diukur pada menit 0: 30; 60; 90; 150; 210; 330 oleh pletismometer. Area Under Curve (AUC) dihitung pada AUC 0-60; AUC 0-90; AUC 0-150; AUC 0-210 dan AUC 0-330 menit.

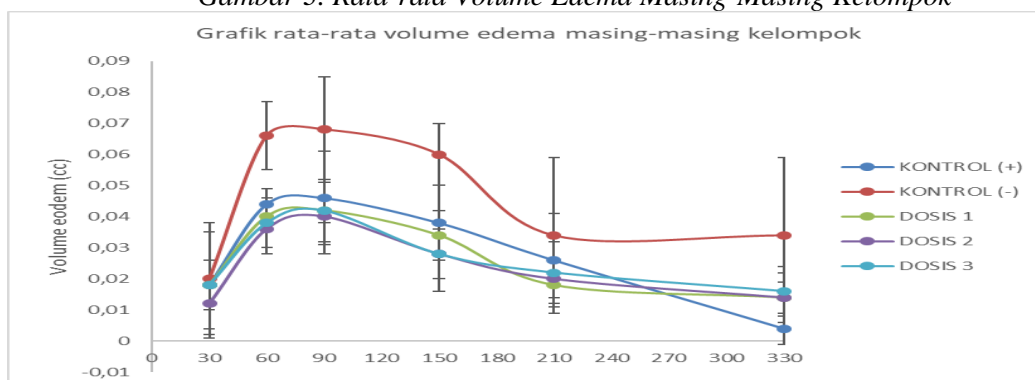
HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, karagenan digunakan untuk menginduksi peradangan. Natrium diklofenak (50mg/kgbb per oral) digunakan sebagai obat sintetik selama evaluasi penelitian inflamasi. Hasil volume edema pada tikus dalam lima kelompok disajikan pada Tabel 1.

Tabel 4. Rata-rata Volume Edema

Kelompok	Volume edema (ml±SD)					
	Menit 30	Menit 60	Menit 90	Menit 150	Menit 210	Menit 330
Diclofenac sodium dosis 50mg/kgbb	0.018±0.017	0.044±0.005	0.046±0.015	0.038±0.022	0.026±0.015	0.004±0.005
Aquadest 2mL/tikus	0.020±0.018	0.066±0.011	0.068±0.017	0.060±0.010	0.034±0.025	0.034±0.025
EBJH dosis 250mg/kgbb	0.018±0.008	0.040±0.000	0.042±0.004	0.034±0.008	0.018±0.004	0.014±0.008
EBJH dosis 500mg/kgbb	0.012±0.008	0.036±0.008	0.040±0.012	0.028±0.008	0.020±0.000	0.014±0.005
EBJH dosis 1000mg/kgbb	0.018±0.008	0.038±0.008	0.042±0.010	0.028±0.008	0.022±0.010	0.016±0.008

Gambar 3. Rata-rata Volume Edema Masing-Masing Kelompok



Tabel 5. Nilai Rata-Rata AUC (Area Under Curve)

		Kelompok				
		Diklofenak sodium dosis 50mg/kgbb	Aquadest 2mL/tikus	EBJH dosis 250mg/kgbb	EBJH dosis 500mg/kgbb	EBJH dosis 1000mg/kgbb
AUC(ml±SD)	AUC 0-60	1.20±0.59	1.59±0.70	1.14±0.25	0.90±0.30	1.11±0.34
	AUC 0-90	2.55±0.81	3.60±1.06	2.37±0.22*	2.04±0.54*	2.31±0.57*
	AUC0-150	4.80±1.48	7.14±1.95	4.38±0.28*	3.90±0.95*	4.14±0.95*
	AUC0-210	6.72±2.42	9.96±2.15	5.94±0.65*	5.34±1.11*	5.64±1.39*
	AUC0-330	8,52±3.34	14.04±4.71	7.86±1.41*	7.38±1.43*	7.92±2.41*

Catatan *: Perbedaan bermakna dengan kontrol negatif pada Anova ($p < 0.05$)

Dari volume edema kaki tikus, AUC dihitung dan dijelaskan pada Tabel 2.

Hasil dari uji normalitas dan uji homogenitas data menunjukkan nilai signifikan $p > 0,05$ yang berarti data tersebut terdistribusi normal dan varian data nya homogen. Hasil uji *one way anova* pada menit 0-60 $p(\text{sig}) = 0.007$, menit 0-90 $p(\text{sig}) = 0.021$, menit 0-150 $p(\text{sig}) = 0.001$, menit 0-210 $p(\text{sig}) = 0.002$, dan menit 0-330 $p(\text{sig}) = 0.010$ dengan demikian kesimpulan ada perbedaan yang bermakna pada 5 kelompok.

Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia

Senyawa aktif	Hasil
Alkaloid	Negatif
Flavonoid	Positif
Tanin	Positif
Saponin	Positif
Triterpenoid	Positif
Steroid	Positif

Dalam penelitian ini, model peradangan yang digunakan yaitu tikus diinduksi dengan menyuntikkan 0,1 ml karagenan 1% ke dalam subplantar pedis kaki kanan. Ekstrak etanol 96 % biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) menunjukkan penurunan volume edema. Analisis fitokimia dari biji jintan hitam mengandung flavonoid, tanin, saponin, triterpen dan steroid

. Dari hasil penelitian dan analisis data didapatkan bahwa ekstrak biji jintan hitam dapat menurunkan volume edema kaki tikus secara signifikan pada menit ke 90-330. Dengan demikian hipotesis pada penelitian ini bahwa ekstrak biji jintan hitam dapat menurunkan volume edema telapak kaki tikus putih jantan galur wistar.

Hasil analisis fitokimia sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Saleh *et al.*, 2018 bahwa ekstrak biji

jintan hitam mengandung metabolit sekunder, antara lain: flavonoid dan tanin serta polifenol yang lebih banyak dari pada tanin (Saleh, *et al.*, 2018). Selain itu, terdapat senyawa saponin dan diterpen yang merupakan kelas dari triterpenoid (Ishtiaq, *et al.*, 2013).

Mekanisme efek anti inflamasi dari ekstrak ini tidak jelas. Senyawa flavonoid bisa memiliki efek anti-inflamasi oleh beberapa mekanisme, antara lain: menghambat enzim xantin oksidase, cyclooxygenase, phosphodiesterase, aldosa reduktase, Ca(+2)-ATP-ase, lipoxygenase dan menghambat NF-kappaB (Sutrisna, *et al.*, 2019) aktivitas penghambatan terhadap banyak enzim seperti protein kinase C, protein tirosin kinase, fosfolipase A2 dan fosfodiesterase terlibat dalam sintesis prostaglandin (Shehu, *et al.*, 2016). Procyanidins merupakan salah satu bentuk tanin terkondensasi yang paling umum dari kelas proanthocyanidins, Procyanidins

adalah senyawa polimer yang terbuat dari polyhydroxyflavan-3-ol yang diisolasi dari beberapa tanaman salah satunya jintan hitam dan memiliki efek menghambat pembentukan sitokin seperti TNF- α (Park, *et al.*, 2013), selain itu menghambat lipopolisakarida dan produksi oksida nitrat (Huang, *et al.*, 2017). Saponin bisa memiliki efek anti inflamasi dengan cara menghambat lipopolisakarida dan menginduksi COX-2 sehingga menyebabkan penghambatan nitrit oksida, PGE₂, dan TNF- α (Hassan, *et al.*, 2012). Penelitian oleh Patricia *et al.*, 2015 ditemukan triterpen α,β -Amyrin yang diisolasi dari resin protium sp. dapat menghambat ekspresi COX-2 dan produksi sitokin inflamasi (Patricia, *et al.*, 2015). Steroid menunjukkan aksi anti-inflamasi dengan menghambat pelepasan histamin, serotonin, dan bradikinin dan menurunkan permeabilitas pembuluh darah (Patel & Savjani, 2015).

Penelitian oleh Dwita *et al.*, 2019 menunjukkan bahwa ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) memiliki efek anti inflamasi pada tikus galur wistar yang diinduksi oleh karagenan 1%, dengan menurunnya volume edema pada subplantar kaki tikus yang diolesi ekstrak biji jintan hitam dengan presentase pemberian 5%, 7,5%, 10% secara topikal (Dwita, *et al.*, 2019).

Selain itu, penelitian oleh Mohammed, *et al.*, 2016 ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) juga kaya akan senyawa fenolik yang digunakan sebagai antioksidan. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tingginya antioksidan yang alami berasal dari biji jintan hitam yang diekstraksi dengan metode supercritical fluid extraction (Mohammed, *et al.*, 2016). Senyawa aktif yang mempunyai tingkat keaktifan tinggi sebagai antioksidan adalah senyawa tymoquinone (Hayulistya, *et al.*, 2016), tymoquinone merupakan senyawa aktif yang paling banyak

terkandung dalam biji jintan hitam sekitar 30% - 48% (Safithri, *et al.*, 2018).

Penelitian oleh Saleh, *et al.*, 2018 menunjukkan bahwa biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) mempunyai efek sebagai antioksidan dengan menyajikan hasil aktivitas antioksidan antara kapsul dan minyak dari biji jintan hitam lebih tinggi (17% dan 16%) dari pada metanol dan air yang menunjukkan lebih rendah (12% dan 7%). Aktivitas antioksidan dari minyak dan kapsul dikaitkan dengan kandungan fenoliknya yang tinggi dan kandungan polifenol yang tergantung dari konsentrasi ekstrak polifenol (Saleh, *et al.*, 2018)

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan analisis dan pembahasan hasil penelitian ditarik kesimpulan bahwa senyawa fitokimia ekstrak biji jintan hitam adalah flavonoid, tanin, saponin, triterpen, dan steroid. Penelitian ini menunjukkan aktivitas anti-inflamasi dari ekstrak etanol 96% biji jintan hitam (*Nigella*

sativa L.) dengan penurunan volume edema dari telapak kaki tikus yang diinduksi karagenan pada menit 90-330.

Sarannya adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah hewan coba yang lebih banyak, dan perlu dilakukan uji toksisitas serta penetapan dosis terapi yang aman sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan pada manusia.

PERSANTUNAN

Ucapan terimakasih penulis kepada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah membiayai penelitian, pengarahan, saran, serta dukungan hingga terselesaikannya naskah publikasi ini. Penulis juga berterimakasih kepada semua pihak yang telah membantu.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, O. D., Komariah, C., & Prasetyo, A. (2018). Efek Ekstrak Kulit Mangga Arumanis terhadap Penurunan Edema Kaki Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Karagenin. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 6(2), 267-271.
- Dahlan, S. M. (2014). *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*

(Edisi 6 ed.). Jakarta: Epidemiologi Indonesia.

- Dwita, L. P., Yati, K., & Gantini, S. N. (2019). The Anti-Inflammatory Activity of *Nigella sativa* Balm Sticks. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3), 1-7.
- Fadliyah, H., Dilalah, I., & M., G. G. (2017). Ekstrak n-Heksana Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn) Meningkatkan Aktivitas Estrogenik pada Sel CHO-K1. *Cancer Chemoprevention Research Center*, 10(2), 63-69.
- Hassan, S., I, S. M., & Y, M. K. (2012). Anti-Inflammatory Activity Of Crude Saponin Extracts From Five Nigerian Medicinal Plants. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 9(2), 250-255.
- Hayulistya, D., Affandi, D. R., & Sari, A. M. (2016). Pengaruh Penambahan Bubuk Jinten Hitam (*Nigella Sativa*) Terhadap Aktivitas Antioksidan Permen Jelly Herbal. *Jurnal Teknosains Pangan*, 5(4), 23-30.
- Herlina, & Aziz, S. A. (2016). Peningkatan Viabilitas Benih Jinten Hitam (*Nigella sativa L.*) Dengan Hidropriming dan Pemberian Asam Giberelat. *Jurnal Bul. Littro*, 27(2), 129-136.
- Herlina, Aziz, S. A., Kurniawati, A., & Faridah, D. N. (2017). Pertumbuhan dan Produksi Habbatussauda (*Nigella sativa L.*) di Tiga Ketinggian di Indonesia. *Jurnal Agronomi Indonesia*, 45(3), 323-330.
- Huang, Q., Liu, X., & Zhao, G. (2017). Potential and challenges of tannins as an alternative to in-feed antibiotics for farm animal

- production. *Animal Nutrition*, 4, 137-150.
- Ingram, S., & Diotallevi, M. (2017). Reactive Oxygen Species: Rapid Fire In Infammation. *Biochemical Society*, 30-33.
- Ishtiaq, S., Ashraf, M., & Hayat, M. Q. (2013). Phytochemical Analysis of *Nigella sativa* and its Antibacterial Activity against Clinical Isolates Identified by Ribotyping. *International Journal Of Agriculture & Biology*, 15(6), 1151-1156.
- Islam, M. H., Ahmad, I. Z., & Salman, M. T. (2013). In Vivo Evaluation Of Anti-Inflammatory And Analgesic Activities Of *Nigella Sativa* Seed During Germination. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(4), 451-454.
- Jatmiko, S. W., & Aisyah, R. (2015). *Imunitas Alamiah*. Surakarta: UNS.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic and Clinical Pharmacologi* (12 ed.). New york: The McGraw-Hill Companies.
- KEMENKES. (2013). Kementrian Kesehatan RI. *Riset kesehatan Dasar 2013*.
- Khotimah, S. N., & Muhtadi, A. (2016). Review Artikel: Beberapa Tumbuhan Yang Mengandung Senyawa Aktif Antiinflamasi. *Farmaka*, 14(2), 28-40.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, C. J. (2015). *Buku Ajar Patologi Robbins* (9 ed.). Jakarta: Elsevier.
- Luliana, S., Susanti, R., & Agustina, E. (2017). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenan. *Traditional Medicine Journal*, 22(3), 199-205.
- Mahfur. (2018). Profil Metabolit Sekunder Senyawa Aktif Minyak Atsiri Jinten Hitam. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(1), 90-97.
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., & Tran, K. (2014). Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(7), 1126-1167.
- Mohammed, N. K., Abd Manap, M. Y., & Tan, C. P. (2016). The Effects of Different Extraction Methods on Antioxidant Properties, Chemical Composition, and Thermal Behavior of Black Seed (*Nigella sativa* L.) Oil. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-10.
- Park, M., Cho, H., & Jung, H. (2013). Antioxidant And Anti-Inflammatory Activities Of Tannin Fraction Of The Extract From Black Raspberry Seeds Compared To Grape Seeds. *Journal of Food Biochemistry* , 1-12.
- Patel, S. S., & Savjani, J. K. (2015). Systematic review of plant steroids as potential antiinflammatory agents: Current status and future perspectives. *The Journal of Phytopharmacology*, 4(2), 121-125.

- Patricia, A., Boleti, A. P., & Rüdiger, A. L. (2015). Anti-Inflammatory Activity of Triterpenes Isolated from *Protium paniculatum* Oil-Resins. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-10.
- Pramitaningastuti, A. S., & Anggraeny, E. N. (2017). Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa*.L) Terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(1), 8-14.
- Puspitasari, M. L., Wulansari, T. V., & Widyaningsih, T. D. (2016). Aktivitas Antioksidan Suplemen Herbal Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.): Kajian Pustaka. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 4(1), 283-290.
- Putra, G. U., Djamal, A., & Masri, M. (2015). Uji Efek Antibakteri Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*). *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(2), 387-391.
- Riasari, H., Rachmaniar, R., & Wahyuni, S. (2019). Evaluation Patch of Rhizoma Extract Kencur (*Kaempferia galanga* L.) as Anti-Inflammatory with Enhancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 59-64.
- Rizki, M. I., Chabib, L., Nabil, A., & Yusuf, B. (2015). Tanaman dengan Aktivitas Anti-Asma. *Jurnal Pharmascience*, 3(1), 1-9.
- Safithri, F. (2017). Potensi Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Dalam Regenerasi Pankreas. *Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang*, 13(2), 76-84.
- Safithri, F., Fauziyah, A. N., & Hermayanti, D. (2018). Penurunan Stres Oksidatif Setelah Pemberian Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Pada Tikus Model Fibrosis Hati. *Jurnal Ilmu Kesehatan Dan Kedokteran Keluarga*, 14(2), 81-85.
- Saleh, F. A., El-Darra, N., & Raafat, K. (2018). Phytochemical Analysis of *Nigella sativa* L. Utilizing GC-MS Bacteria. *Pharmacognosy Journal*, 10(1), 99-105.
- Salim, Z., & Munadi, E. (2017). *Info Komoditi Tanaman Obat* (1 ed.). Jakarta: Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementerian Perdagangan Republik Indonesia.
- Santi, T. D. (2015). Uji Toksisitas Akut dan Efek Antiinflamasi Ekstrak Metanol dan Ekstrak n-Heksana Daun Pepaya (*Carica papaya* L.). *Pharm Sci Res*, 2(2), 101-114.
- Shehu, A., O, O. T., & A, A. (2016). Saponin And Flavonoid-Rich Fractions Of *Laggera aurita* Linn. F. Produce Central Analgesia In Murine Models Of Pain. *Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 60-69.
- Simaremare, E. S. (2014). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal. *Pharmacy*, 11(1), 98-107.
- Subekti, L. W., & Nugroho, T. E. (2015). Pengaruh Pemberian Natrium Diklofenak Dosis 1,4 Mg/Kgbb Dan 2,8 Mg/Kgbb Terhadap Kadar Ureum Tikus

- Wistar. *Jurnal Media Medika Muda*, 4(4), 1111-1118.
- Sudirman, R. S., Usmar, Rahim, A., & Bahar, M. A. (2017). Aktivitas Anti-inflamasi Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.) pada Model Inflamasi Terinduksi CFA (Complete Freund's Adjuvant). *Jurnal Farmasi Galenika*, 3(2), 191-198.
- Sujono, T. A., Patimah, R., & Yuliani, R. (2012). Efek Antiinflamasi Infusa Rimpang Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg) Roscoe) Pada Tikus Yang Diinduksi Karagenin. *Jurnal Biomedika*, 4(2), 10-17.
- Sukmawati, Yuliet, & Hardani, R. (2015). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa Paradisiaca* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.) Yang Diinduksi Karagenan. *GALENIKA Journal of Pharmacy*, 1(2), 126-132.
- Sulisti, F., & Radji, M. (2014). Potensi Pemanfaatan *Nigella sativa* L. sebagai Imunomodulator dan Antiinflamasi. *Pharm Sci Res*, 1(2), 65-77.
- Sultana, S., Asif, M. H., Akhtar, N., & Iqbal, A. (2015). *Nigella sativa*: Monograph. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 4(4), 103-106.
- Supriyantini, E., Santosa, G. W., & Dermawan, A. (2017). Kualitas Ekstrak Karagenin Dari Rumpun Laut "*Kappaphycus alvarezii*" Hasil Budidaya DiPerairan Pantai Kartini Dan Pulau Kemojan Karimun Jawa Kabupaten Jepara. *Buletin Oseanografi Marina*, 6(2), 88-93.
- Sutrisna, E., Maryati, Wahyuni, S., & Azizah, T. (2019). Anti-inflammatory Effect of *Phyllanthus niruri* L. from Indonesia (Pre-clinical Study). *Journal Pharmacognosy*, 11(6), 1-4.
- Yimer, E. M., Tuem, K. B., & Karim, A. (2019). *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-16.