

AKTIVITAS ANTITUSIF KOMBINASI EKSTRAK ETANOL JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) DAN DAUN UNGU (*Graptophyllum pictum*) PADA MARMUT (*Cavia porcellus*)

Zahra Umami*, Roihatul Mutiah*✉, Rahmi Annisa*

Abstrak

Batuk sebagai sebuah sistem perlindungan dengan cara mengeluarkan benda asing pada saluran pernapasan manusia yang bisa menyebabkan infeksi. Perlu dilakukan penelitian terhadap pemanfaatan tanaman sebagai obat yang digunakan untuk mengatasi batuk. Hal tersebut dikarenakan tanaman obat memiliki efek samping minim daripada obat buatan. Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) serta daun ungu (*Graptophyllum pictum*) telah dimanfaatkan penggunaannya dengan cara tradisional dalam mengatasi batuk. Tujuan penelitian ini yaitu mendapatkan pengetahuan mengenai aktivitas antitusif serta perbandingan optimal kombinasi dari ekstrak etanol 96% jahe merah serta ekstrak etanol 96% daun ungu. Uji aktivitas antitusif dilakukan dengan menilai persentase supresi batuk melalui induksi larutan asam sitrat 7,5% pada hewan coba marmut betina sebanyak 28 ekor dibagikan menjadi tujuh kelompok perlakuan di antaranya perlakuan dengan pemberian CMC-Na (kontrol negatif), kodein 10 mg/kg BB (kontrol positif), dosis tunggal 250 mg/kg BB dari ekstrak etanol 96% jahe merah serta daun ungu, dosis kombinasi ekstrak etanol 96% jahe merah serta daun ungu dengan perbandingan kombinasi 1:1, 0,5:1 dan 1:0,5 selama 5 hari. Penelitian menunjukkan hasil bahwa ekstrak etanol 96% jahe merah serta daun ungu pada dosis tunggal maupun kombinasinya memiliki aktivitas antitusif yang mampu meningkatkan supresi batuk melalui hewan percobaan yaitu marmut. Perbandingan hasil kombinasi ekstrak etanol 96% jahe merah serta ekstrak etanol 96% daun ungu yang optimal adalah 1:0,5 dengan persentase supresi batuk sebesar 73,00 %.

Kata kunci: antitusif, asam sitrat 7,5%, daun ungu (*Graptophyllum pictum*), jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*).

ANTITUSSIVE ACTIVITY OF THE COMBINATION FORMULA OF ETHANOL EXTRACTS OF RED GINGER (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) AND CARICATURE PLANT (*Graptophyllum pictum*) IN GUINEA PIGS (*Cavia porcellus*)**Abstract**

Cough as a protective mechanism to clear the human respiratory tract from foreign particles may causing infection. Research needs to reveal the advantage of plant as a cough treatment. That is because medicinal plants have lower side effects than synthesis medicines. Red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) and caricature plant (*Graptophyllum pictum*) have used traditionally in dealing with coughs. The purpose of this research is to get knowledge about antitussive activities and to recommend optimal combinations of 96% red ginger ethanol extract and 96% caricature plant ethanol extract. An antitussive activity test was carried out by assessing the percentage of cough suppression in 28 guinea pigs, which were divided into seven treatment groups using 7,5% citric acid as an inducer for five days. Two control groups treatment were negative control (CMC-Na) and positive control (codeine 10 mg/kg BW). Five experiment groups treatment were the single-dose formula of 96% ethanol extracts of red ginger and caricature plant (250 mg/kg BW), and three combination formula of 96% ethanol extracts of red ginger and caricature plant (1:1, 0,5:1, 1:0,5). The results showed that single-dose and combination formula of 96% ethanol extract of red ginger and caricature plant had an antitussive activity to increase cough suppression in guinea pigs. The optimal combination formula is 1:0,5 with a cough suppression percentage is 73,00%.

Keywords: antitussive, caricature plant (*Graptophyllum pictum*), citric acid 7,5%, red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*).

*Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

✉ E-mail: roiha@farmasi.uin-malang.ac.id

Pendahuluan

Batuk sebagai sebuah sistem perlindungan memiliki manfaat dalam pengeluaran serta pembersihan saluran pernapasan yang tercemar oleh debu, partikel asing, dahak, serta berbagai unsur lainnya yang tanpa sadar terhirup kemudian menyebabkan infeksi. Penyakit batuk jika tidak mendapatkan penanganan yang benar, akan memiliki dampak penyakit yang semakin parah contohnya pneumonia. Terapi batuk bisa dilakukan dengan cara swamedikasi dikarenakan obat batuk sebagai obat *over the counter* (OTC). Cara mengobati batuk yang benar yaitu dengan cara menghilangkan ataupun mengobati sebab dari batuk tersebut.¹

Antitusif adalah golongan obat yang bersifat meredakan atau menekan batuk. Obat batuk golongan antitusif berfungsi menaikkan ambang batuk. Antitusif pada golongan opioid merupakan opsi pertama untuk mengobati batuk dikarenakan keefektifannya ketika meredakan batuk, namun penggunaannya untuk mengatasi batuk menjadi pertimbangan karena besarnya efek samping hingga dapat menyebabkan efek candu pada pengguna.² Oleh karena itu, diperlukan pengobatan dengan menggunakan obat yang efektif tetapi juga memiliki efek samping yang kecil seperti memanfaatkan pengobatan tradisional yang alami yaitu obat herbal. Obat herbal didapatkan melalui pemanfaatan berbagai tanaman yang tersedia disekitar lingkungan seperti jahe merah dan daun ungu.

Jahe merah banyak dimanfaatkan untuk obat antimuntah (antiemetik), merangsang pengeluaran keringat, menghangatkan tubuh, dan antibatuk (antitusif/ekspektoran).³ Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kandungan jahe merah yaitu (6)-shogaol mempunyai efek antitusif ($ED_{50} = 1,75$ mg/kg intravena (i.v)) lebih kuat dibanding dihidrokodein

fosfat ($ED_{50} = 5,36$ mg/kg, i.v).⁴ Aktivitas antitusif jahe merah dikaitkan dengan adanya senyawa β -phellandrene, 1,8-cineole, limonene, myrcene, β -pinene, champene, zingiberene dan 6-shogaol yang diisolasi dari tanaman ini juga dilaporkan memiliki aktivitas antitusif.⁵

Daun ungu adalah tanaman obat tradisional yang telah digunakan oleh masyarakat lokal di Jawa Barat, Maluku, dan Kepulauan Papua. Secara empiris, daun ungu disebutkan memiliki khasiat dalam pengobatan luka, pembengkakan lever, sakit pada telinga, mencaharkan, batu empedu, serta mengobati batuk.⁶ Meskipun sudah banyak digunakan sebagai obat batuk secara tradisional, namun saat ini belum ditemukan penelitian tentang aktivitas antitusif daun ungu. Kandungan senyawa kimia dalam daun ungu menurut studi farmakologis modern antara lain alkaloid, steroid, glikosida, terpenoid dan flavonoid dengan kadar tinggi.⁷

Kombinasi ekstrak etanol 96% jahe merah dan ekstrak etanol 96% daun ungu dapat dikembangkan menjadi obat herbal terstandar sehingga dapat dikonsumsi oleh masyarakat khususnya dikonsumsi sebagai obat batuk antitusif. Penelitian obat herbal sebagai obat batuk antitusif masih terus dikembangkan karena obat yang tersedia di pasaran memiliki tingkat efek samping dan kecanduan yang tinggi serta adanya obat batuk antitusif yang banyak disalahgunakan oleh masyarakat. Penelitian ini diharapkan mampu membuktikan potensi aktivitas antitusif pada kombinasi ekstrak etanol 96% jahe merah dan ekstrak etanol 96% daun ungu.

Bahan dan Metode

Desain Penelitian

Penelitian ini adalah eksperimental laboratorik yaitu mengambil perbandingan pada kontrol positif dan kontrol negatif setelah

diberikan perlakuan. Desain penelitian menggunakan *post-test only control group design* yaitu diberikan perlakuan pada seluruh sampel dengan secara bersamaan lalu diamati kembali secara bersamaan.

Sampel Penelitian

Sampel tanaman penelitian adalah jahe merah dan daun ungu yang didapatkan di Balai Materia Medica Kota Batu. Hasil determinasi tanaman yang diteliti dibuktikan melalui surat keterangan yang dikeluarkan oleh UPT Laboratorium Herbal Materia Medica Batu yaitu jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) dengan nomor No.074/610A/102.7/2018 dan daun ungu (*Graptophyllum pictum*) dengan nomor No.074/611A/102.7/2018. Sampel hewan uji yaitu marmut betina (*Cavia porcellus*) yang dinyatakan lolos kaji etik melalui surat keterangan yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Politeknik Kesehatan Kemenkes Malang dengan nomor No.441/KEPK-POLKESMA/2019. Hewan uji yang digunakan memiliki berat badan 200-350 gram sebanyak 28 ekor dibagi dalam tujuh kelompok uji dengan setiap kelompok uji berisi empat ekor marmut.

Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada Laboratorium Fitokimia dan Laboratorium Hewan Coba, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Bahan dan Alat

Bahan kimia sebagai penunjang penelitian antara lain etanol 96%, aquadest, asam sitrat, kodein, CMC Na, etil asetat, n-heksana, toluena. Alat sebagai penunjang penelitian antara lain alat-alat gelas, plat silika gel 60 F₂₅₄ dan *compressor nebulizer*. Instrumen yang digunakan yaitu TLC *Visualizer* CAMAG.

Uji Aktivitas Antitusif

Hewan uji 28 ekor dibagi menjadi tujuh kelompok uji dan setiap kelompok uji terdiri atas empat ekor marmut. Masing-masing kelompok hewan uji dimasukkan kandang plastik berukuran 30x20x10 cm. Hewan uji didiamkan 60 menit setelah diberikan ekstrak secara oral kemudian selama lima menit menggunakan *compressor nebulizer* diberikan larutan asam sitrat 7,5% sebagai induktor. Hewan uji dipulihkan selama 24 jam dan diulangi perlakuan serupa selama 5 hari. Perhitungan banyaknya batuk dilakukan sejak awal pemberian induksi asam sitrat selama 25 menit. Data persentase supresi batuk diperoleh melalui perbandingan kelompok uji yang diberikan perlakuan (Ct) dengan kelompok uji yang tidak diberikan perlakuan (Cc) dengan penggunaan rumus $[(Cc-Ct)/Cc \times 100\%]$.²

Analisis Data

Perolehan data melalui pengamatan yang dihasilkan dari uji aktivitas antitusif berupa nilai antitusif. Analisis data dilakukan melalui pengamatan terhadap ada atau tidaknya perbedaan yang memiliki makna pada nilai antitusif masing-masing kelompok kontrol positif dan negatif, serta kelompok uji aktivitas antitusif. Persentase supresi batuk pada masing-masing kelompok uji dinyatakan dengan nilai rata-rata \pm standar deviasi (SD). Hasil uji aktivitas antitusif disajikan dalam bentuk tabel. Uji hasil dengan cara statistik melalui penggunaan *One Way Analysis of Variance* (ANOVA) yang menghasilkan taraf kepercayaan 95%.

Hasil

Standarisasi Ekstrak Jahe Merah dan Daun Ungu

Standarisasi merupakan penetapan sifat melalui parameter tertentu untuk mendapatkan kualitas dengan derajat yang sama.

Ekstrak dilakukan standarisasi menggunakan dua parameter identitas yaitu organoleptik serta rendemen yang dihasilkan. Rendemen merupakan perbandingan bobot kering hasil produk terhadap bobot bahan baku. Penghitungan rendemen ekstrak berdasarkan perbandingan bobot akhir (hasil bobot ekstrak) terhadap bobot awal (penggunaan bobot biomassa) dikali dengan 100%.⁸ Ekstrak kental jahe merah memiliki rendemen yang dihasilkan tidak kurang dari 6,6%. Identitas ekstrak meliputi organoleptik berupa ekstrak kental, warna kuning kecokelatan, aroma khas dan rasa pedas.⁹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, rendemen ekstrak kental jahe merah yang didapat sebanyak 7,81% dengan identitas organoleptik memiliki bentuk ekstrak kental sedikit berminyak, wana coklat serta memiliki aroma khas pedas. Rendemen ekstrak kental daun ungu yang didapat sebanyak 10,20% dengan identitas organoleptik ekstrak memiliki wujud ekstrak yang kental dan mengkristal, dengan warna hijau kehitaman serta memiliki aroma khas daun ungu.

Skринing Fitokimia

Skринing fitokimia memiliki tujuan sebagai pendeteksian awal kandungan senyawa kimia pada ekstrak etanol 96% jahe merah dan daun ungu. Metode skринing fitokimia menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) yaitu identifikasi spot melalui penggunaan alat TLC *Visualizer* (CAMAG). Pada ekstrak etanol 96% jahe merah fase gerak yang digunakan berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia (2008) adalah toluen dan etil asetat memiliki hasil perbandingan yaitu 93:7 sebanyak 10 mL. Fase gerak ekstrak etanol 96% daun ungu berdasarkan optimasi eluen dengan hasil pemisahan yang baik yaitu n-heksana dan etil asetat dengan hasil perbandingan 8:2 sebanyak 10 mL. Hasil pengamatan visualisasi plat KLT pada TLC *visualizer* (CAMAG) dengan lampu UV panjang gelombang 366 nm terlihat beberapa spot warna. Hasil yang diperoleh yaitu pada ekstrak etanol 96% jahe merah terdapat 2 spot warna dan pada ekstrak etanol 96% daun ungu terdapat 8 spot warna yang muncul (Gambar 1) dengan rincian profil spot warna pada Tabel 1.

Tabel 1. Rincian profil KLT pada panjang gelombang 366 nm

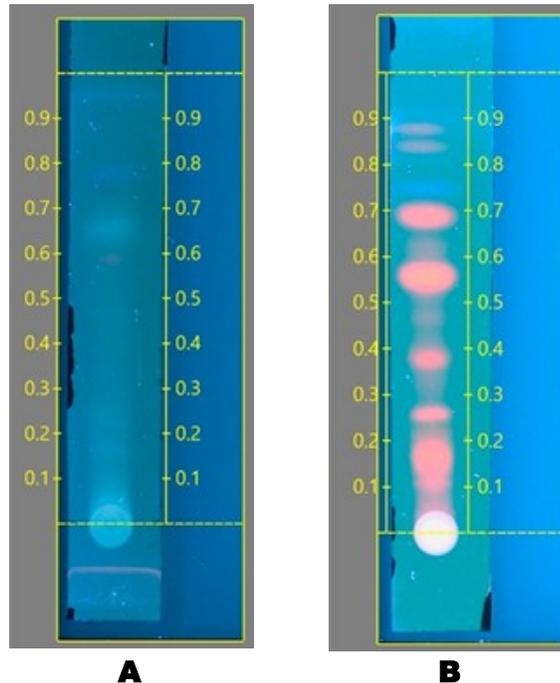
Ekstrak	Rf	Warna	Golongan
EEJM	0,337	Biru	Oleoresin ¹⁰ ,Hhi
	0,784	Biru	Shogaol ⁹
	0,157	Jingga	Steroid ¹¹
	0,253	Jingga	Steroid ¹¹
	0,372	Jingga kekuningan	Flavonoid ¹²
EEDU	0,554	Jingga	Steroid ¹¹
	0,685	Biru	Terpenoid ¹¹
	0,746	Jingga kekuningan	Flavonoid ¹²
	0,835	Jingga kekuningan	Flavonoid ¹²

Keterangan: EEJM = Ekstrak Etanol 96% Jahe Merah, EEDU = Ekstrak Etanol 96% Daun Ungu.

Uji Aktivitas Antitusif

Nilai antitusif jahe merah dan daun ungu pada marmut yang diberikan induksi larutan asam sitrat 7,5% dinyatakan dalam persentase supresi batuk yang dapat dilihat pada Tabel 2. Data persentase supresi batuk digunakan untuk

mengukur aktivitas antitusif. Hasil ini menyatakan perbandingan aktivitas antitusif selama 5 hari perlakuan pada setiap kelompok hewan uji dalam bentuk persentase rata-rata \pm SD.



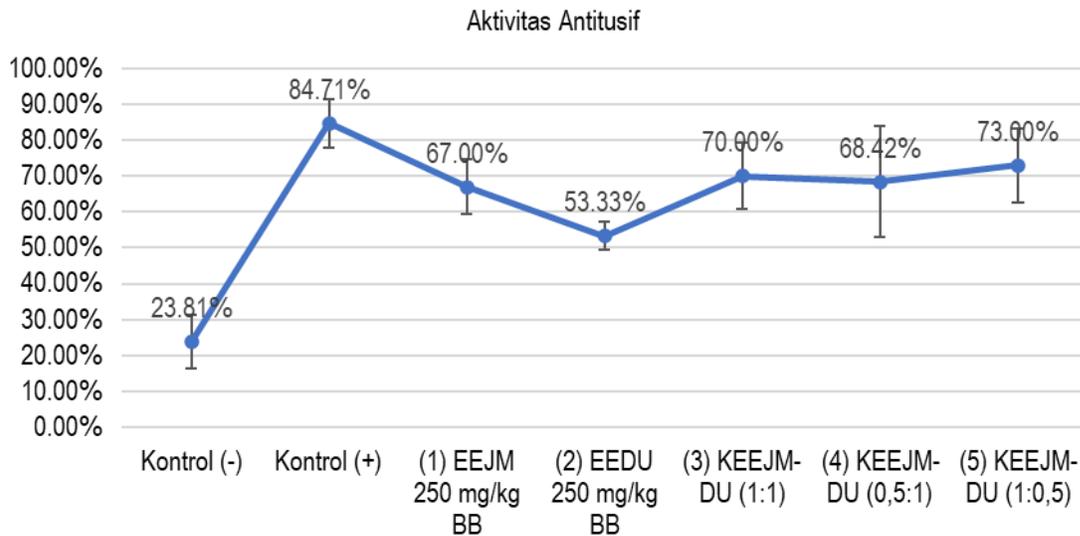
Gambar 1. Hasil skrining fitokimia dengan TLC visualizer CAMAG.

Keterangan : (a).Hasil skrining plat KLT lampu UV 366 nm ekstrak etanol 96% jahe merah, (b). Hasil skrining plat KLT lampu UV 366 nm ekstrak etanol 96% daun ungu.

Tabel 2. Data hasil persentase supresi batuk

Kelompok	Supresi Batuk (Hari) %					Nilai Rerata (%) \pm SD*
	H1	H2	H3	H4	H5	
Kontrol (-) CMC Na 0,5%	19,05	28,57	23,81	33,33	14,29	23,81 \pm 0,08 _b
Kontrol (+) Kodein 10 mg/kg	76,47	94,12	88,24	82,35	82,35	84,71 \pm 0,07 _a
EEJM 250 mg/kg BB	55,00	70,00	65,00	75,00	70,00	67,00 \pm 0,08 _{ab}
EEDU 250 mg/kg BB	47,62	52,38	52,38	57,14	57,14	53,33 \pm 0,04 _{ab}
KEEJM-DU (1:1)	55,56	66,67	72,22	77,78	77,78	70,00 \pm 0,09 _{ab}
KEEJM-DU (0,5:1)	47,37	57,89	73,68	78,95	84,21	68,42 \pm 0,15 _{ab}
KEEJM-DU (1:0,5)	65,00	70,00	65,00	90,00	75,00	73,00 \pm 0,10 _a

Keterangan: *SD = Simpangan Deviasi dengan ulangan sebanyak 5x, EEJM = Ekstrak Etanol 96% Jahe Merah, EEDU = Ekstrak Etanol 96% Daun Ungu, KEEJM-DU = Kombinasi Ekstrak Etanol 96% Jahe Merah dan Daun Ungu, a = Berbeda signifikan ($p < 0,05$) terhadap kontrol (-) CMC Na 0,5%, b = Berbeda signifikan ($p < 0,05$) terhadap kontrol (+) Kodein 10 mg/kg.



Gambar 2 . Grafik persentase supresi batuk (aktivitas antitusif).

Keterangan: Kontrol (-) CMC Na 0,5%, Kontrol (+) Kodein 10 mg/kg, EEJM = Ekstrak Etanol 96% Jahe Merah, EEDU = Ekstrak Etanol 96% Daun Ungu, KEEJM-DU = Kombinasi Ekstrak Etanol 96% Jahe Merah dan Daun Ungu

Pembahasan

Nilai antitusif jahe merah dan daun ungu pada marmut berupa persentase supresi batuk rata-rata \pm SD (Tabel 2) menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki perbedaan secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan semua kelompok uji (Gambar 2). Begitu pula dengan kelompok kontrol positif memiliki perbedaan secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan semua kelompok uji kecuali kelompok uji 5 yaitu yaitu kelompok uji dengan kombinasi ekstrak etanol 96% jahe merah 250 mg/kg BB dan ekstrak etanol 96% daun ungu 125 mg/kg BB, dengan demikian disimpulkan bahwa perlakuan yang diberikan mempunyai dosis optimal.

Kelompok uji 5 memiliki nilai supresi batuk yang paling besar dibanding kelompok pemberian dosis tunggal maupun kombinasi lainnya dan memiliki nilai supresi batuk yang paling mendekati kelompok kontrol positif. Sehingga dapat diduga bahwa senyawa yang lebih banyak berperan dalam kombinasi tersebut

sebagai aktivitas antitusif adalah senyawa dari ekstrak etanol 96% jahe merah. Senyawa pedas pada jahe (gingerol dan shogaol) bertindak berdasarkan kelompok umum sel reseptor saraf yaitu reseptor vanilloid. Berfungsi sebagai agonis, 6-shogaol dapat menurunkan kepekaan aferen nosisepsi melalui jalur fenotipik yang disebut "*vanilloid-induced neuronal plasticity*", dimana reseptor yang terlibat dalam transduksi nyeri diturunkan sementara zat analgesik endogen diregulasi.⁵ Jahe mempunyai kemampuan untuk mengganggu masuknya Ca^{2+} melalui saluran Ca^{2+} membran plasma. Studi ini memberikan dorongan ilmiah terhadap penggunaan jahe tradisional pada gangguan pernapasan seperti batuk kering.¹³

Daun ungu mengandung senyawa kimia seperti terpenoid, alkaloid, steroid, glikosida dan flavonoid dengan kadar senyawa yang tinggi.⁶ *Mitogen-activated protein kinases* (MAPK) memainkan peran penting dalam respons peradangan. Flavonoid menekan aktivasi MAPK melalui siklus fosforilasi dalam sel.⁴

Efek antiinflamasi dari flavonoid yang teridentifikasi pada daun ungu diduga berkaitan dengan penghambatan transduksi sinyal MAPK. Ekstrak dengan kandungan flavonoid yang lebih tinggi menunjukkan aktivitas antitusif yang lebih baik.¹⁴ Penelitian lain menyatakan bahwa fraksi polar herba meniran dengan dosis 160 mg/kgBB pada hewan uji marmut menunjukkan nilai antitusif paling efektif yaitu 65,87% dibanding penggunaannya dengan dosis lain yang lebih rendah. Kandungan flavonoid yang terkandung dalam fraksi herba meniran diduga memiliki peran dalam aktivitas antitusif.²

Pengaruh terapi yang tidak sesuai terhadap tingkat pemberian dosis obat dikenal sebagai *nonmonotomic dose-response relationship* (NMDR). Mekanisme aksi senyawa yang dihasilkan berupa NMDR memiliki penyebab beragam jenis teori di antaranya adalah persaingan reseptor dan umpan balik negatif, selektivitas reseptor, reseptor spesifik dengan kofaktor jaringan dan sel, sitotoksitas, desensitasi reseptor dan *receptor down-regulation*.¹⁵ Melalui penelitian ini belum dapat memberi penjelasan mengenai bagaimana mekanisme aksi yang mengakibatkan ikatan antara dosis dengan respons menjadi tidak sejalan.

Kesimpulan

Penelitian membuktikan bahwa pada dosis tunggal maupun kombinasi dari ekstrak etanol 96% jahe merah dengan daun ungu memiliki aktivitas antitusif yang dapat memberikan peningkatan supresi batuk pada hewan coba marmut. Hasil perbandingan yang optimal dari kombinasi ekstrak etanol 96% jahe merah dengan daun ungu adalah 1:0,5 dengan persentase supresi batuk sebesar 73,00 %. Kombinasi dari kedua ekstrak mengakibatkan sinergisme pada peningkatan antitusif. Dengan demikian, kombinasi ekstrak etanol 96% jahe

merah dan ekstrak etanol 96% daun ungu dapat dijadikan sebagai alternatif pada pengobatan batuk.

Saran

Penelitian mengenai aktivitas antitusif rimpang jahe merah dan daun ungu perlu dilakukan lebih lanjut agar mendapatkan senyawa aktif yang lebih sederhana atau lebih spesifik yang berperan sebagai agen antitusif (menekan batuk). Selain itu, pada penelitian lebih lanjut bisa dilakukan penambahan kombinasi atau variasi dosis yang berbeda dari sebelumnya untuk mengetahui kemampuan dalam menekan batuk yang lebih optimal.

Daftar Pustaka

1. Tietze KJ. Handbook of Nonprescription Drug: An Interactive Approach to SelfCare, 18th Edition. Washington DC: American Pharmaceutical Association. 2015. p 211-215.
2. Fakhruddin, Nurrochmad A, Gunawan PW. Aktivitas Antitusif dan Ekspektoran Ekstrak Etanol, Fraksi Polar-Semi Polar Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Marmut (*Cavia porcellus*). *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2017; 14(2):118-124.
3. Kumar G, Karthik LKV, Bhaskara R. A Review on Pharmacological and Phytochemical Properties of *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). *Journal of Pharmacy Research*. 2011; 4(9):2963-2966.
4. Peng Y, Mengjun HU, Qi L, Yan T, Wanying H, Liang C, Kexing W and Siyi P. Flavonoids Derived from *Exocarpium citri Grandis* Inhibit LPS-induced Inflammatory Response via Suppressing MAPK and NF- κ B Signalling Pathways. *Food and Agricultural Immunology*. 2019; 30(1):564-580.

5. Kou X, Wang X, Ji R, Liu L, Qiao Y, Lou Z, *et al.* Occurrence, Biological Activity and Metabolism of 6-Shogaol. *Food and Function*. 2018; (3).
6. Lestari PG, Khumaida N, Sartiami D, Mardiningsih TL. Selection Criteria of *Graptophyllum pictum* Resistance to *Doleschallia bisaltide* Cramer (Lep: Nymphalidae) Attack Based on Insect Feeding Preference. *SABRAO Journal of Breeding and Genetics*. 2015; 47(2):172-184.
7. Yen KP, Seow LJ, Fatin H. In Vitro Evaluation of Photoprotective Potential of the Different Solvent Extracts of *Graptophyllum pictum* Leaves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018; 8 (1):147-151.
8. Sani RN, Fithri CN, Ria DA, dan Jaya MM. Analisis Rendemen dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Mikroalga Laut *Tetraselmis chuii*. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2014; 2(2):121-126.
9. Saidah S, Effionora A, Mahdi J, dan Umi C. Perbandingan Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale roscoe* var. *Rubrum*), Gingerol dan Shogaol sebagai Antitoksoplasma terhadap Parasit *Toxoplasma gondii* secara *in vitro*. *Jurnal Jamu Indonesia*. 2019; 4(3): 93-102.
10. Rahmani AH, Al Shabrmi FM, Aly SM. Active Ingredients of Ginger as Potential Candidates in the Prevention and Treatment of Diseases via Modulation of Biological Activities. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2014; 6(2):125-136.
11. Haeria. Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Uji Daya Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ungu (*Graptophyllum pictum* L. Griff). *JF FIK UINAM*. 2013; 1(1):1-9.
12. Aulia Z, Khamid MN, Aninjaya M. Analisis Kandungan Flavonoid Ekstrak Etanol 70% Simplisia Daun Ungu (*Graptophyllum pictum* L Griff.) dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis Densitometri. *Jurnal Ilmu Kesehatan Stikes Duta Gama Klaten*. 2018; 10(2):81-88.
13. Townsend EA, Siviski ME, Zhang Y, Xu C, Hoonjan B, Emala CW. Effects of Ginger and Its Constituents on Airway Smooth Muscle Relaxation and Calcium Regulation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2013; 48(2):157-63.
14. Wu YX, Jian TY, Han LW, Ding QX, Zuo YY, *et al.* Antitussive and Expectorant Properties of Growing and Fallen Leaves of Loquat (*Eriobotrya japonica*). *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2018; 28 (2):239-242.
15. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, Rousselle C. Non-monotonic Dose-response Relationships and Endocrine Disruptors: a Qualitative Method of Assessment. *Environmental Health*. 2015; 14(1):13.