

Efek Antiinflamasi Ekstrak dan Tablet Daun Kenitu (*Chrysophyllum cainito* L.) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

The Antiinflammatory Effect of Chrysophyllum cainito L. Leaves Extract and Tablet in Wistar Rats (Rattus norvegicus)

Burhan Ma'arif*, Syafirda Arma'atu Sholekhah, Muhammad Nauval Nadhirul Fuadi, Meilina Ratna Dianti, Arief Suryadinata, Novia Maulina

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

*Korespondensi burhan.maarif@farmasi.uin-malang.ac.id

Abstract

Background: Inflammation in the joints from cartilage breakdown is characteristic of osteoarthritis (OA), osteoarthritis is a degenerative disease linked to low estrogen levels in the body. Phytoestrogens compounds have a similar structure as estrogen, allowing them to serve as alternatives in alleviating inflammation in osteoarthritis (OA). *Chrysophyllum cainito* L., is one of the plants that contains phytoestrogen compounds. **Objective:** To identify the efficacy of a 70% ethanol extract (EDC) and tablet (TDC) formulated from *C. cainito* leaves in reducing inflammation perception in male Wistar rats. **Methods:** The antiinflammatory activity of EDC and TDC was then tested on rats using carrageenan induced rat paw edema method at doses of 4.05, 8.1, and 16.2 mg/200gBW rat/day for the EDC, and 24.3, 48.6, and 97.2 mg/200gBW rat/day for the TDC. After 30 minutes of administration of each sample, the rats were induced subplantarily with 1% carrageenan and then observed for their rat paw edema for 6 hours. **Results:** The EDC and TDC demonstrated antiinflammatory activity, with the optimal dose for EDC being 4.05 mg/200gBW, and the optimal dose for TDC being 48.6 mg/200gBW, resulting in percentages of inhibition edema in rats. **Conclusions:** The results indicate that EDC and TDC have an antiinflammatory effect, so they have the potential to be developed as alternative anti-OA drugs.

Keywords : Antiinflammatory, *Chrysophyllum cainito* L., Extract, Tablet.

Abstrak

Pendahuluan : Inflamasi pada persendian akibat kerusakan tulang rawan merupakan ciri dari osteoarthritis (OA). Osteoarthritis adalah suatu penyakit degeneratif terkait dengan rendahnya kadar estrogen dalam tubuh. Senyawa fitoestrogen memiliki struktur yang sama seperti estrogen, sehingga fitoestrogen dapat menjadi alternatif dalam meredakan inflamasi pada OA. Daun kenitu (*Chrysophyllum cainito* L.) memiliki kandungan senyawa fitoestrogen.

Tujuan: Untuk membuktikan ekstrak etanol 70% daun *C. cainito* (EDC) dan tablet daun *C. cainito* (TDC) yang diformulasikan dari daun *C. cainito* dapat mengurangi efek inflamasi pada tikus wistar jantan. **Metode:** Aktivitas antiinflamasi diuji menggunakan metode edema kaki tikus yang diinduksi karagenan dengan dosis 4,05, 8,1, dan 16,2 mg/200gBB tikus/hari untuk EDC, sedangkan untuk TDC 24,3, 48,6, dan 97,2 mg/200gBB tikus/hari. Setelah pemberian masing-masing sampel selama 30 menit, tikus diinduksi secara subplantar dengan karagenan 1% kemudian diamati edema pada telapak kaki tikus selama 6 jam.

Hasil: EDC dan TDC menunjukkan aktivitas antiinflamasi, dengan dosis optimal untuk EDC adalah 4,05 mg/200gBB sedangkan, dosis optimal untuk TDC adalah 48,6 mg/200gBB, sehingga menghasilkan persentase penghambatan edema pada tikus. **Kesimpulan:** Hasil tersebut menunjukkan bahwa EDC dan TDC mempunyai efek anti inflamasi sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat alternatif anti OA.

Kata kunci: Antiinflamasi, *Chrysophyllum cainito* L., Ekstrak, Tablet.

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah salah satu penyebab utama nyeri dan peradangan sinovial kronis terkait kecacatan, ditandai dengan degenerasi tulang rawan yang berlebihan dan sklerosis tulang subkondral yang abnormal. Penyakit ini menyerang beberapa persendian, terutama lutut dan pinggul (Barker et al., 2023; Zhang et al., 2021; Ma'arif et al., 2021). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), OA adalah masalah kesehatan masyarakat utama yang berkembang paling cepat dan merupakan penyebab kecacatan nomor dua. Pada tahun 2018, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdes) mengungkapkan bahwa angka kejadian OA lebih tinggi pada perempuan sebesar 8,46% dibandingkan laki-laki yang prevalensinya hanya 6,13%. Risiko kejadian akan meningkat pesat dari usia menopause setelah umur 50-75 tahun jika dibandingkan dengan pria pada usia yang sama. Korelasi antara kejadian osteoarthritis dan hilangnya tulang rawan pada wanita pascamenopause menunjukkan bahwa hormon seks mungkin memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan sendi. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan linier antara penurunan kadar estrogen endogen pada wanita pascamenopause dengan peningkatan risiko kejadian OA (Mei et al., 2022). Peningkatan kadar *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan faktor proinflamasi lainnya dapat menyebabkan peningkatan faktor risiko OA pada wanita pascamenopause akibat menurunnya fungsi estrogen dalam mengatur fungsi tubuh (Liu et al., 2020; Mobasher, 2020).

Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) umumnya digunakan untuk mengatasi keluhan inflamasi pada pasien OA. Obat ini dipilih karena merupakan pengobatan lini pertama inflamasi pada

pasien OA (Fandinata et al., 2020). Namun penggunaan NSAID dalam jangka panjang mempunyai banyak efek samping, terutama pada saluran cerna dan ginjal (Bunardi et al., 2021). Adanya berbagai efek samping akibat penggunaan obat sintetik mendorong penggunaan terapi alternatif berbahan alami. Kenitu (*Chrysophyllum cainito* L.) merupakan tanaman yang berpotensi menjadi alternatif obat anti OA melalui mekanisme estrogenik.

Senyawa metabolit sekunder dari daun *C. cainito* mengandung polifenol, alkaloid, isoflavon, sterol, tanin, dan triterpenoid (Doan & Le, 2020). Isoflavon, sterol, dan triterpenoid termasuk dalam senyawa fitoestrogen karena memiliki aktivitas estrogenik dan kemiripan strukturnya dengan 17β -estradiol (Utamingtyas et al., 2018). Masyarakat Indonesia sering menggunakan daun *C. cainito* sebagai obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit, antara lain radang saluran pernapasan, demam, dan diare (Ningsih et al., 2016). Selain itu, kandungan fitoestrogen pada daun *C. cainito* berpotensi digunakan sebagai alternatif pengobatan penyakit akibat defisiensi estrogen, seperti osteoporosis, penyakit neurodegeneratif dan penyakit kardiovaskular (Ma'arif et al., 2019). Penelitian terkait aktivitas antiinflamasi ekstrak *C. cainito* belum pernah diketahui sebelumnya, sehingga dalam penelitian ini, tikus Wistar jantan digunakan untuk membuktikan aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol 70% daun *C. cainito* (EDC) dan tablet yang mengandung ekstrak etanol 70% daun *C. cainito* (TDC). Peningkatan efek antiinflamasi dapat menunjukkan kemampuan untuk mengurangi inflamasi pada pasien osteoarthritis (OA).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Tumbuhan

Simplisia *C. cainito* didapatkan dari Kota Batu, Jawa Timur, Indonesia pada bulan Juni 2022 dan diidentifikasi di UPT. Laboratorium Herbal Materia Medica Batu dengan nomor registrasi hasil determinasi 067/1606/102.20/2023.

Tablet

TDC diperoleh dari PT. Agaricus Sido Makmur Sentosa, Malang, Indonesia. Tablet berbobot 900 mg dengan kandungan utama tiap tablet 150 mg ekstrak etanol 70% daun *C. cainito*. Komposisi eksipien tablet yaitu laktosa, selulosa mikrokristalin, natrium pati glikolat, silika hidrat, magnesium stearat, copovidine, dan metilparaben.

Bahan Kimia

Etanol 70%, asam asetat, tween 80, dan dimetil sulfoksida (DMSO) dari Merck (Darmstadt, Jerman). Ibuprofen sebagai kontrol positif dari PT. Farmasi Novapharin (Gresik, Indonesia). Eksipien tablet diperoleh dari PT. Agaricus Sido Makmur Sentosa (Malang, Indonesia).

Alat

Ultrasonic Assisted Extraction (Sonica 5300P S3), rotary evaporator (Heidolph-VAP G3), jangka sorong, spuit 1 cc, sonde, mortir, stemper, erlenmeyer.

Metode

Ekstraksi daun *C. cainito*

Simplisia daun *C. cainito* diekstraksi dengan etanol 70% menggunakan metode ekstraksi ultrasonik selama 10 menit dan diulang sebanyak 3 kali. Proses ini diulangi untuk mendapatkan filtrat yang selanjutnya diuapkan dalam rotary evaporator untuk mendapatkan ekstrak kental etanol 70% dari daun *C. cainito* (Riwanti et al., 2021).

Efek Antiinflamasi EDC dan TDC

Tikus wistar jantan dipuasakan selama \pm 18 jam sebelum dilakukan perlakuan. Kelompok kontrol positif diberikan suspensi ibuprofen 7,2 mg/200g

BB per oral, sedangkan kelompok kontrol negatif diberikan larutan tween 80 1% dalam DMSO 0,05% sebanyak 2 ml/200g BB (Bakarbessy et al., 2016). Kelompok ekstrak diberi EDC dengan dosis 4,05, 8,1, dan 16,2 mg/200gBB, sedangkan kelompok tablet diberi TDC dengan dosis 24,3; 48.6; dan 97,2 mg/200g BB (Utamingtyas et al., 2018). Setelah 30 menit, tikus diinduksi secara subplantar dengan karagenan 1% sebanyak 0,2 ml/200g BB. Selanjutnya dilakukan pengamatan melalui pengukuran respon edema menggunakan jangka sorong selama 6 jam dengan interval waktu 1 jam (Sukmawati et al., 2015). Penelitian ini dilakukan sesuai dengan surat keterangan kelaikan etik dengan nomor surat 136-KEP-UB-2023.

Analisis statistik

Analisis data dilakukan dengan menghitung persentase penghambatan edema yang bertujuan untuk mengidentifikasi dan membandingkan aktivitas antiinflamasi pada masing-masing kelompok dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Kalabharathi et al., 2011).

$$\% \text{ inhibisi edema} = \left(\frac{A - B}{A} \right) \times 100$$

A : Persentase edema pada kelompok kontrol negatif

B : Persentase edema pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan

Data hasil penelitian diuji secara statistik menggunakan IBM SPSS Statistik 20 dengan metode analisis varian dengan tingkat kepercayaan 95% dilakukan uji LSD post-hoc pada $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji aktivitas anti inflamasi EDC dan TDC (Gambar 1) dilakukan untuk membandingkan edema pada tikus antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, dimana setiap tikus telah diinduksi terlebih dahulu dengan larutan karagenan 1%.

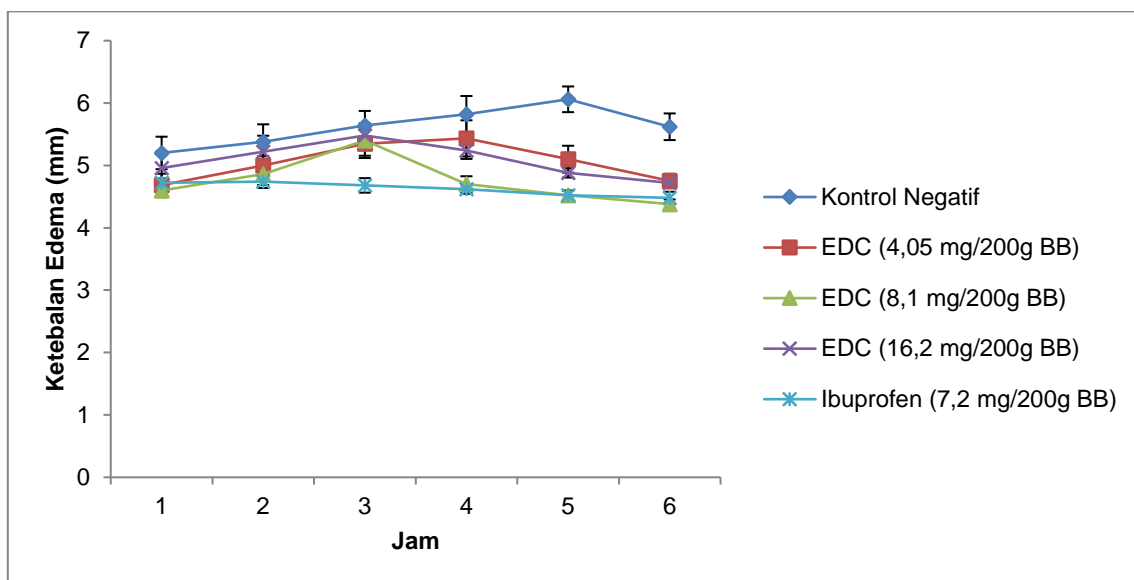


EDC



TDC

Gambar 1: Ekstrak daun *C. cainito* (EDC) dan tablet daun *C. cainito* (TDC)



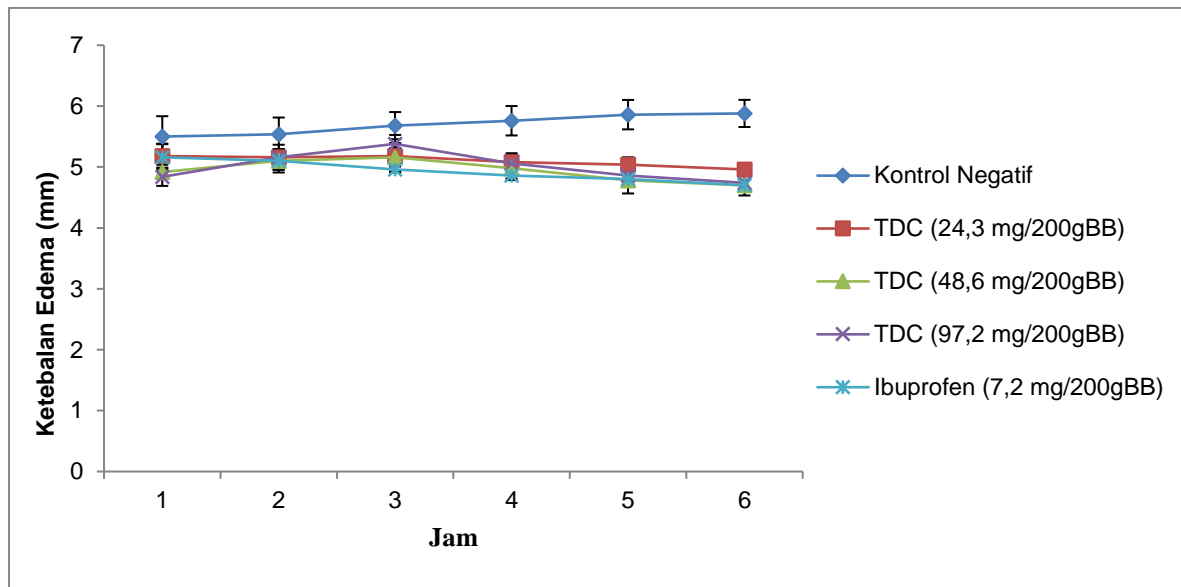
Gambar 2. Ketebalan edema setiap rentang waktu pada setiap kelompok EDC

Rata-rata ketebalan edema tikus selama 6 jam disajikan pada Gambar 2 untuk ekstrak *C. cainito*, dan Gambar 3 untuk tablet *C. cainito*. Respon edema pada tikus wistar setelah pemberian EDC menunjukkan pada jam ke-1 tidak berbeda nyata dengan kelompok ibuprofen atau kelompok perlakuan lainnya. Pada jam ke-2 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif terhadap kelompok ibuprofen ($p=0,037$). Pada jam

ke-3 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif terhadap kelompok EDC 4,05 mg/200g BB ($p=0,008$) dan kelompok EDC 16,2 mg/200g BB ($p=0,012$). Pada jam ke-4 terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok EDC 4,05 mg/200g BB terhadap kelompok EDC 8,1 mg/200g BB ($p=0,016$) dan kelompok ibuprofen ($p=0,014$). Pada jam ke-5 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif terhadap EDC

8,1 mg/200g BB ($p=0,000$) dan kelompok ibuprofen ($p=0,000$). Pada jam ke-6 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok EDC 4.05 mg/200g BB terhadap kelompok EDC 8.1 mg/200g BB

($p=0,005$) dan ibuprofen ($p=0,027$), kelompok EDC 8.1 mg/200g BB terhadap kelompok EDC 16,2 mg/200g BB ($p=0,001$).



Gambar 3. Ketebalan edema setiap rentang waktu pada setiap kelompok TDC

Respon edema pada tikus wistar setelah pemberian TDC menunjukkan bahwa pada jam ke-1 dan ke-2 tidak ada perbedaan yang signifikan dengan kelompok ibuprofen atau kelompok perlakuan lainnya. Pada jam-3 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif terhadap TDC 24,3 kelompok mg/200g BB ($p=0,039$) dan kelompok ibuprofen ($p=0,011$). Pada jam-4 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif terhadap TDC 24,3 kelompok mg/200g BB ($p=0,013$), kelompok TDC 48,6 mg/200g BB ($p=0,007$), kelompok TDC 97,2 mg/200g BB ($p=0,012$) dan kelompok TDC 97,2 mg/200g BB ($p=0,012$) dan kelompok ibuprofen ($p=0,007$). Pada jam ke-5 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif terhadap TDC 24,3 kelompok mg/200g BB ($p=0,006$), kelompok TDC 48,6 mg/200g BB ($p=0,001$), kelompok TDC 97,2 mg/200g BB ($p=0,004$) dan kelompok

TDC 97,2 mg/200g BB ($p=0,004$) dan kelompok ibuprofen ($p=0,003$). Pada jam ke-6 terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif terhadap TDC 24,3kelompok mg/200g BB ($p=0,002$), kelompok TDC 48,6 mg/200g BB ($p=0,000$), kelompok TDC 97,2 mg/200g BB ($p=0,000$) dan kelompok TDC 97,2 mg/200g BB ($p=0,000$) dan kelompok ibuprofen ($p=0,001$).

Tabel 1 menunjukkan persentase penghambatan edema tikus pada kelompok EDC, sedangkan Tabel 2 menunjukkan persentase penghambatan edema tikus pada kelompok TDC. Berdasarkan hasil pada kedua tabel dan juga pada Gambar 4 dan 5 diketahui bahwa efek penuruanan edema terbaik pada EDC adalah dosis 2 yaitu 8,1 mg/200g BB dan untuk TDC juga dosis 2 yaitu 48,6 mg/200g BB.

Penelitian dilakukan dengan metode edema buatan pada tikus wistar jantan yang diinduksi karagenan 1%. Karagenan

merupakan turunan polisakarida yang akan diketahui tubuh sebagai substansi asing sehingga mampu menyebabkan edema. Karagenan akan menyebabkan fosfolipid membran sel rusak dan menghasilkan asam arakidonat dengan bantuan enzim fosfolipase. Asam arakidonat akan memasuki jalur lipooksigenase dan siklooksigenase membentuk mediator inflamasi (leukotrien, prostaglandin, tromboksan, histamin, TNF- α dan lain-lain). Induksi karagenan secara supplantar akan meningkatkan kadar siklooksigenase-2 (COX-2) yang akan dihambat oleh obat antiinflamasi (Rousdy et al., 2017). Tikus akan memberikan respon berupa edema dan dilakukan pengamatan melalui pengukuran respon edema menggunakan

jangka sorong selama 6 jam (Liu et al., 2020). Periode pengamatan ini didasarkan pada durasi kerja ibuprofen yang berfungsi sebagai kontrol positif. Aktivitas antiinflamasi suatu bahan obat adalah kemampuan suatu obat untuk mengurangi atau menekan derajat edema yang diakibatkan oleh induksi pada hewan percobaan. Pengujian efek antiinflamasi dilakukan dengan menggunakan jangka sorong dengan tujuan untuk mengukur ketebalan inflamasi pada telapak kaki tikus (Sukmawati et al., 2015). Ibuprofen digunakan sebagai kontrol positif karena merupakan obat golongan NSAID yang bekerja dengan menghambat pembentukan prostaglandin sehingga mampu menghambat respon inflamasi (Jan S. Purba, 2022).

Tabel 1. Rata-rata persentase penghambatan edema telapak kaki tikus pada kelompok EDC

Kelompok	% Penghambatan Edema Telapak Kaki Tikus pada Jam Ke-					
	1	2	3	4	5	6
Kontrol Negatif	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
EDC (4,05 mg/200g BB)	65,39 \pm 8,54	36,20 \pm 10,66	27,56 \pm 16,79	27,72 \pm 24,60	55,96 \pm 18,78	73,22 \pm 11,54
EDC (8,1 mg/200g BB)	60,47 \pm 16,76	45,62 \pm 19,72	54,18 \pm 12,02	70,23 \pm 15,28	86,90 \pm 5,79	93,99 \pm 5,36
EDC (16,2 mg/200g BB)	36,89 \pm 7,32	21,04 \pm 5,48	23,56 \pm 4,52	39,86 \pm 20,84	69,40 \pm 10,61	60,58 \pm 7,85
Ibuprofen (7,2 mg/200g BB)	75,86 \pm 9,16	77,28 \pm 7,97	83,51 \pm 5,29	90,85 \pm 2,62	97,54 \pm 3,057	100 \pm 0

Tabel 2. Rata-rata persentase penghambatan edema telapak kaki tikus pada kelompok TDC

Kelompok	% Penghambatan Edema Telapak Kaki Tikus pada Jam Ke-					
	1	2	3	4	5	6
Kontrol Negatif	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
TDC (24,3 mg/200g BB)	58,25 \pm 32,50	67,08 \pm 22,13	68,63 \pm 18,46	77,43 \pm 19,51	81,65 \pm 18,27	87,51 \pm 16,63
TDC (48,6 mg/200g BB)	77,28 \pm 19,02	60,78 \pm 16,41	60,68 \pm 9,79	77,38 \pm 5,09	93,20 \pm 5,93	98,57 \pm 2,84
TDC (97,2 mg/200g BB)	45,81 \pm 14,50	21,25 \pm 17,28	9,09 \pm 20,80	39,12 \pm 17,10	59,23 \pm 7,77	68,66 \pm 6,47
Ibuprofen (7,2 mg/200g BB)	31,93 \pm 25,28	38,14 \pm 24,93	58,96 \pm 16,30	69,57 \pm 13,52	76,42 \pm 12,87	83,51 \pm 13,52

Secara umum, studi EDC dan TDC menunjukkan aktivitas antiinflamasi pada semua kelompok perlakuan, yang terbukti berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan. Akan tetapi, hasil pada

beberapa kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol ibuprofen, bahkan ada yang melebihi dari kelompok kontrol ibuprofen. Kelompok dosis kedua adalah yang paling optimal untuk EDC dan TDC. Hal ini

ditunjukkan dengan data persentase inhibisi keduanya mempunyai nilai paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Dosis optimal untuk EDC yaitu 8,1 mg/200g BB dan dosis optimal untuk TDC yaitu 48,6 mg/200g BB. Kondisi tersebut kemungkinan terjadi akibat fenomena mekanisme *non-monotomic dose-respon* (NMDR) yang mengacu pada hubungan antara dosis pada suatu agen dengan respon biologis. Faktor yang mungkin dapat menyebabkan terjadinya NMDR yaitu reseptor downregulation dan desensitisasi reseptor. Hal ini dapat terjadi karena penambahan konsentrasi pada sampel dapat menyebabkan senyawa berikatan dengan reseptor lain selain reseptor estrogen (ER) atau membuat ER tidak sensitif dalam berikatan terhadap senyawanya. Namun, pada saat penambahan konsentrasi secara terus menerus dapat meningkatkan jumlah ER yang terdegradasi dan tidak sebanding dengan ER yang diproduksi. Hal inilah yang menyebabkan sel memproduksi ER secara massif dan meningkatkan ikatan senyawa ER maupun respon aktivitasnya (Lagarde et al., 2015; Ma'arif et al., 2022). Dalam pengembangan ekstrak daun *C. cainito* menjadi bentuk tablet yang berpotensi sebagai obat antiinflamasi dengan berat 900 mg, kelompok dosis kedua ini memiliki efek yang sama dengan memberikan tiga tablet kepada manusia setiap hari (1 tablet TDC dengan berat 900 mg setara 150 mg EDC).

Kandungan fitoestrogen di dalam daun *C. cainito* adalah senyawa utama yang memiliki aktivitas antiinflamasi. Senyawa fitoestrogen memiliki efek biologis yang sebanding dengan estrogen dan berpotensi menggantikan fungsi estrogen melalui ikatan dengan reseptor estrogen (*ER-dependent*) atau tidak berikatan dengan reseptor estrogen (*ER-independent*) (Ma'arif et al., 2021). Dalam hal aktivitas antiinflamasi, fitoestrogen

akan bekerja melalui ikatan dengan ER. Pengikatan ini kemudian akan menghambat faktor transkripsi proinflamasi seperti NF- κ B, ekspresi COX-2 dan berbagai sitokin proinflamasi serta mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α . Fitoestrogen dapat bekerja juga secara *independent* dalam hal aktivitas antiinflamasi yang dapat menghambat sintesis ROS dan NO (Au et al., 2016; Engler-Chiurazzi et al., 2017). Berdasarkan hasil penelitian ini, daun *C. cainito* berpotensi untuk digunakan sebagai pengobatan alternatif penyakit seperti OA yang disebabkan oleh kekurangan estrogen di dalam tubuh.

KESIMPULAN

Dosis optimal untuk EDC adalah 4,05 mg/200gBB sedangkan dosis optimal untuk TDC adalah 48,6 mg/200gBB. Hal ini ditunjukkan dengan data persentase inhibisi keduanya mempunyai nilai paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Penelitian ini menunjukkan bahwa EDC dan TDC memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat dikembangkan sebagai pengobatan alternatif anti-OA.

DAFTAR PUSTAKA

- Au, A., Feher, A., McPhee, L., Jessa, A., Oh, S., & Einstein, G. (2016). Estrogens, inflammation and cognition. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 40, 87–100. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.01.002>
- Bakarbesy, W. H. A., Wullur, A. C., & Lolo, W. A. (2016). Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Pada Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 220–227.
- Barker, K. L., Toye, F., & Seers, K. (2023). A synthesis of qualitative research to understand the complexity behind treatment decision-making for osteoarthritis. *Osteoarthritis and*

- Cartilage Open*, 5(2), 100355. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2023.100355>
- Bunardi, A., Rizkifani, S., & Nurmainah, N. (2021). Studi Tingkat Pengetahuan Dan Perilaku Swamedikasi Penggunaan Obat Analgesik Pada Mahasiswa Kesehatan. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1), 109–117.
- Doan, H. V., & Le, T. P. (2020). *Chrysophyllum cainito*: A Tropical Fruit with Multiple Health Benefits. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7259267>
- Engler-Chiurazzi, E. B., Brown, C. M., Povroznik, J. M., & Simpkins, J. W. (2017). Estrogens as neuroprotectants: Estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Progress in Neurobiology*, 157, 188–211. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.008>
- Fandinata, S. S., Purnamayanti, A., Utami, P. R., Surabaya, A. F., Farmasi, P. S., Farmasi, F., Surabaya, U., Farmasi, P. S., Farmasi, F., & Lamongan, U. M. (2020). Efektivitas dan keamanan terapi natrium diklofenak dan piroksikam pada pasien osteoarthritis di puskesmas kota surabaya. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(2), 306–311.
- Jan S. Purba. (2022). Peran Analgesik Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID) dan Analgesik Non-NSAID dalam Penanganan Nyeri. *Medicinus*, 35(1), 51–54. <https://doi.org/10.56951/medicinus.v35i1.90>
- Kalabharathi, H. L., Suresha, R. N., Pragathi, B., Pushpa, V. H., & Satish, A. M. (2011). Anti inflammatory activity of fresh tulsi leaves (*Ocimum Sanctum*) in albino rats. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*.
- Lagarde, F., Beausoleil, C., Belcher, S. M., Belzunces, L. P., Emond, C., Guerbet, M., & Rousselle, C. (2015). Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: A qualitative method of assessment -No section-. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-13>
- Liu, H., Zheng, S. M., Xiong, H. F., Alwahibi, M. S., & Niu, X. (2020). Biosynthesis of copperoxide nanoparticles using *Abies spectabilis* plant extract and analyzing its antinociceptive and anti-inflammatory potency in various mice models. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(9), 6995–7006. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.07.006>
- Ma'arif, B., Aditama, A., Muti'ah, R., Bagawan, W. S., Amiruddin, R., & Rukiana, R. (2019). Profil Metabolit Berbagai Ekstrak Daun *Chrysophyllum cainito* L. Menggunakan UPLC-QTOF-MS/MS. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 12(1), 10–24. <https://doi.org/10.22435/jtoi.v12i1.672>
- Ma'arif, B., Akhmal Muslikh, F., Malik Guhir, A., Fitri, H., Alfani Najib, L., Salmasfatah, N., Laswati, H., & Agil, M. (2022). Effects of Reduction of MHCII Expression on M1 Polarity Activated HMC3 Microglia Cells By n-Hexane And Ethyl Acetate Fraction of Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) Leaves. *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, 7(1), 35–41. <https://doi.org/10.53342/pharmasci.v7i1.271>
- Ma'arif, B., Aminullah, M., Saidah, N. L., Muslikh, F. A., Rahmawati, A., Indrawijaya, Y. Y. A., Sari, D. P., & Taek, M. M. (2021). Prediction of antiosteoporosis activity of thirty-nine phytoestrogen compounds in estrogen receptor-dependent manner through in silico approach.

- Tropical Journal of Natural Product Research*, 5(10), 1727–1734.
- Ma'Arif, B., Fitri, H., Saidah, N. L., Najib, L. A., Yuwafi, A. H., Atmaja, R. R. D., Inayatillah, F. R., Dianti, M. R., Laswati, H., & Agil, M. (2021). Prediction of compounds with antiosteoporosis activity in *Chrysophyllum cainito* L. leaves through in silico approach. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*.
<https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0393>
- Mei, Y., Williams, J. S., Webb, E. K., Shea, A. K., MacDonald, M. J., & Al-Khazraji, B. K. (2022). Roles of Hormone Replacement Therapy and Menopause on Osteoarthritis and Cardiovascular Disease Outcomes: A Narrative Review. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 3(March), 1–11.
<https://doi.org/10.3389/fresc.2022.825147>
- Mobasheri, A. (2020). Future cell and gene therapy for osteoarthritis (OA): Potential for using mammalian protein production platforms, irradiated and transfected protein packaging cell lines for over-production of therapeutic proteins and growth factors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1247(December 2019), 17–31.
https://doi.org/10.1007/5584_2019_457
- Ningsih, I. Y., Zulaikhah, S., Hidayat, Moch. A., & Kuswandi, B. (2016). Antioxidant Activity of Various Kenitu (*Chrysophyllum Cainito* L.) Leaves Extracts from Jember, Indonesia. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*, 9, 378–385.
<https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2016.02.153>
- Riwanti, P., Arifin, M. S., Muslikh, F. A., Amalia, D., Abada, I., Aditama, A. P., & Ma'arif, B. (2021). Effect of *chrysophyllum cainito* L. Leaves on bone formation in vivo and in silico. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 5(2), 260–264.
<https://doi.org/10.26538/tjnpr/v5i2.8>
- Rousdy, D. W., Biologi, P. S., & Tanjungpura, U. (2017). Waktu Pemberian Asam Humat Tanah Gambut Kalimantan Sebagai Antiinflamasi Telapak Kaki Mencit Yang Diinduksi Karaginan. 6, 228–232.
- Sukmawati, S., Yuliet, Y., & Hardani, R. (2015). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 1(2), 126–132.
<https://doi.org/10.22487/j24428744.2015.v1.i2.6244>
- Utamingtyas, N. I., Ma'arif, B., Megawati, D. S., & Atmaja, R. R. D. (2018). Activity of 70% Ethanol Extract of *Chrysophyllum cainito* in Increasing Vertebrae Trabecular Bone Density in Female Mice. *Majalah Obat Tradisional*, 23(3), 119.
<https://doi.org/10.22146/mot.37590>
- Zhang, Y., Yang, J., Yu, T., Ma, L., Cheng, Y., & Li, X. (2021). Epidemiological Characteristics of Osteoarthritis in Yichang City—Hubei Province, China, 2017–2018. *China CDC Weekly*, 3(16), 335–339.
<https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.090>