



Review: Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia Tirucalli* L.)

I Putu Yudi Octavian

Universitas Udayana
yudioctavian10@gmail.com

Info Artikel :

Diterima : 18 Mei 2022

Disetujui : 21 Mei 2022

Dipublikasikan : 25 Mei 2022

ABSTRAK

Ekstrak ranting tanaman patah tulang memiliki potensi sebagai tanaman obat yang terdeteksi memiliki senyawa metabolit sekunder yang dapat memberikan efek antiinflamasi. Senyawa yang terdapat dalam ekstrak metanol ranting tanaman patah tulang adalah flavonoid, tanin dan saponin sedangkan ekstrak kloroform hanya terdeteksi positif alkaloid. Tujuan dari penelitian ini untuk menguji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol tanaman patah tulang terhadap udem yang ditimbulkan oleh karagenan pada telapak kaki tikus. Pada artikel review ini akan memberikan informasi dan membahas mengenai aktivitas antiinflamasi dari tanaman patah tulang beserta dugaan golongan senyawa yang berperan dalam menghambat inflamasi tersebut.

Kata Kunci :
Antiinflamasi,
Euphorbia
tirucalli.

ABSTRACT

Fracture plant branch extract has potential as a medicinal plant which has been detected to have secondary metabolite compounds that can provide anti-inflammatory effects. The compounds contained in the methanol extract of fracture branches were flavonoids, tannins and saponins, while the chloroform extract was only detected positive for alkaloids. The purpose of this study was to examine the anti-inflammatory activity of the ethanol extract of the fracture plant against edema caused by carrageenan in rats' feet. In this review article, we will provide information and discuss the anti-inflammatory activity of fracture plants along with the suspected class of compounds that play a role in inhibiting this inflammation).

Keywords :
Anti-
inflammatory,
Euphorbia
tirucalli.

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak atau zat-zat mikrobiologik. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan, dan mengatur derajat perbaikan jaringan (Hidayati dkk, 2005). Inflamasi berfungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau melokalisasi (sekuster) baik agen yang merusak maupun jaringan yang rusak (Agustina dkk, 2015). Tujuan inflamasi yaitu untuk memperbaiki jaringan yang rusak serta mempertahankan diri terhadap infeksi. Tanda-tanda inflamasi adalah berupa kemerahan (rubor), panas (kalor), nyeri (dolor), pembengkakan (tumor). Inflamasi akut adalah inflamasi yang terjadi segera setelah adanya rangsang iritan. (Soesatyo, 2002).

Pengobatan inflamasi mempunyai dua tujuan utama. Pertama meringankan rasa nyeri yang sering merupakan gejala awal yang terlihat; dan kedua, memperlambat atau membatasi

proses perusakan jaringan. Obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) dan kortikosteroid sama-sama memiliki kemampuan untuk menekan tanda-tanda dan gejala-gejala inflamasi, namun sayangnya kedua golongan obat ini yang biasa digunakan dalam pengobatan inflamasi seringkali menimbulkan efek yang merugikan dan berbahaya seperti kerusakan gastrointestinal, nefrotoksik dan hepatotoksik (Katzung, 2002). Berdasarkan hal tersebut maka banyak dilakukan pengembangan antiinflamasi yang berasal dari bahan alam, terutama pada tanaman. Bagian tanaman yang dapat digunakan sebagai bahan obat diantaranya buah, daun, kulit batang, rimpang, dan bunga (Yuniarni dkk, 2015). Tanaman yang biasa digunakan dan dipercaya dapat menyembuhkan radang yaitu tanaman patah tulang. Tanaman patah tulang yang mempunyai nama latin dari Famili Euphorbiaceae ini sangat mudah tumbuh di daerah tropis dan dapat dikembangkan secara stek. Tanaman patah tulang merupakan salah satu tanaman yang mempunyai sifat toksik terhadap kulit dari lapisan lendir. Getahnya yang berwarna putih seperti susu, bersifat toksik (Julianus, 2011).

Ranting mengandung glikosida, saponin, dan asam elagat (Dalimartha, 2003). Senyawa yang terdapat dalam ekstrak metanol ranting tanaman patah tulang adalah flavonoid, tanin dan saponin sedangkan ekstrak kloroform hanya terdeteksi positif alkaloid. Tanaman ini sebelumnya telah diteliti bahwa getah dari tanaman patah tulang mengandung getah asam (latex acid) yang mengandung euphol, taraksasterol, lakterol, kutschuk (zat karet), alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, triterpenoid dan hidroquinon (Toana dan Nasir, 2010). Tujuan dari penelitian ini untuk menguji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol tanaman patah tulang terhadap udem yang ditimbulkan oleh karagenan pada telapak kaki tikus.

Ekstrak ranting tanaman patah tulang memiliki potensi sebagai tanaman obat yang terdeteksi memiliki senyawa metabolit sekunder, serta aktivitas toksik yang berbeda-beda sesuai pada pelarut yang digunakan. Pada artikel review ini akan memberikan informasi dan membahas mengenai aktivitas antiinflamasi dari tanaman patah tulang beserta dugaan golongan senyawa yang berperan dalam menghambat inflamasi tersebut.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah metode studi literatur. Pustaka yang digunakan berupa artikel ilmiah yang telah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional. Penelusuran artikel ilmiah dilakukan secara online pada portal seperti *Google Scholar*, *ResearchGate*, dan sumber lainnya dengan kata kunci utama berupa antiinflamasi dan *Euphorbia tirucalli*. Berdasarkan pencarian, dilakukan skrining jurnal sehingga diperoleh 3 jurnal utama mengenai aktivitas antiinflamasi tanaman patah tulang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Fitokimia

Tanaman patah tulang merupakan salah satu tanaman yang mempunyai sifat toksik terhadap kulit dari lapisan lendir. Getahnya yang berwarna putih seperti susu yang bersifat toksik. Ranting patah tulang mengandung glikosida, saponin, dan asam elagat. Saponin memiliki manfaat mempengaruhi kolagen (tahap awal perbaikan jaringan) dengan cara menghambat produksi jaringan luka yang berlebihan. Getah dari tanaman patah tulang mengandung getah asam (*latex acid*) yang mengandung euphol, taraksasterol, lakterol, kutschuk (zat karet), alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, triterpenoid dan hidroquinon (Garaika dkk., 2020).

Aktivitas Antiinflamasi

Berdasarkan penelitian Garaika dkk., (2020), ekstrak etanol tanaman patah tulang (*Euphorbia tirucalli* L.) dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi. Metode pengujian antiinflamasi yang digunakan adalah dengan menginduksi udem pada kaki hewan coba.

Pada metode ini dilakukan induksi udem pada kaki tikus jantan dengan cara penyuntikkan suspensi karagenan secara subplantar pada telapak kaki. Ukuran udem kaki diukur dengan alat yang disebut dengan plestimometer segera setelah dilakukan injeksi (Khanda dan Sharma, 2001). Aktivitas antiinflamasi ditunjukkan oleh kemampuannya mengurangi udem yang diinduksi pada kaki tikus (Vogel, 2002). Metode ini dipilih karena merupakan salah satu metode pengujian aktivitas antiinflamasi yang sederhana, mudah dilakukan dan sering digunakan (Fitriyani dkk., 2011).

Ekstrak etanol tanaman patah tulang dibuat dengan teknik maserasi selama 24 jam menggunakan pelarut etanol 80%. Pengujian dilakukan dengan metode induksi karagenan menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur wistar sebanyak 15 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok pertama sebagai kontrol negatif dengan pemberian *Carboxy Methyl Cellulose* (CMC) 1%, kelompok kedua sebagai kontrol positif diberikan Natrium Diklofenak, kelompok ketiga diberi ekstrak etanol tanaman patah tulang dosis 5%, kelompok keempat dan kelima diberi ekstrak etanol tanaman patah tulang dengan dosis 10% dan dosis 15%. Satu jam sebelum pengujian pemberian kontrol negatif (CMC), kontrol positif (natrium diklofenak) dan masing-masing ekstrak etanol tanaman patah tulang, setiap tikus diinduksi karagenan sebanyak 0,5 ml pada salah satu kaki secara subplantar. Volume udem kaki tikus diukur selama 6 jam dengan interval waktu pengukuran setiap 1 jam menggunakan alat pengukur (gelas ukur).

Kontrol positif yang digunakan yaitu natrium diklofenak. Natrium diklofenak merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dengan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Natrium diklofenak merupakan salah satu NSAID yang banyak digunakan (Thakare dan Sigh, 2006). Natrium diklofenak diketahui memiliki waktu paruh eliminasi 1-2 jam (Chowday dkk., 2006). Natrium diklofenak dapat larut dalam air dan pH asam (1-3) tetapi dengan cepat dapat larut dalam pH basa (5-8) (Manjunatha dkk., 2007). Berdasarkan selektifitasnya terhadap COX-1 dan COX-2, NSAID dibagi menjadi 2 jenis yaitu selektif COX-2 dan non selektif (Indonesian Rheumatology Association, 2014). NSAID bekerja sebagai obat antiinflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase pada jalur asam arakidonat. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya penghambatan sintesis prostaglandin, tromboxan dan prostasiklin yang merupakan mediator inflamasi (Landerfeld *et al.*, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian Garakia dkk., (2020) ekstrak etanol tanaman patah tulang menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang dapat dilihat pada Gambar 1. Rata-rata persen udem semua dosis ekstrak etanol tanaman patah tulang setara dengan persen udem kelompok kontrol positif. Dosis yang paling baik dalam penghambatan radang yaitu pada dosis 10% dengan menghambat udem sebesar 46,53% dan persen inhibisi secara keseluruhan hingga 50%. Hal tersebut sesuai dengan persyaratan suatu obat antiinflamasi adalah mampu menurunkan volume radang sebesar 25% atau lebih (Siswandono dan Soekarjo, 1995).

Tanaman patah tulang juga memiliki aktivitas antiinflamasi karena mengandung senyawa metabolit sekunder. Tanaman patah tulang mengandung senyawa alkaloid, tanin, flavonoid, steroid, triterpenoid, dan hidroquinon (Toana dan Nasir, 2010). Efek antiinflamasi dapat dilihat dari kandungan yang terdapat pada ekstrak tanaman patah tulang yaitu senyawa golongan alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan tanin yang telah diketahui memiliki efek antiinflamasi (Morshed, 2011). Flavonoid diketahui memiliki efek antiinflamasi melalui mekanisme penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase/lipooksigenase secara langsung sehingga menyebabkan penghambatan biosintesis eikosanoid dan leukotrin (Kim *et al.*, 2004).

Berdasarkan penelitian Palit *et al.*, (2017) fraksi hidro alkoholik ekstrak akar *Euphorbia tirucalli* memiliki aktivitas antiinflamasi. Penelitian dilakukan dengan menguji aktivitas antiinflamasi, analgesik, antiasma dan anti rematik dari total steroid dan terpenoid dari fraksi ekstrak hidro-alkohol akar *Euphorbia tirucalli* (STF-HAAET). Dalam pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan menginduksi keragenan pada tikus albino. Tikus albino dengan berat antara 150 dan 180 gram dibiarkan puasa selama 18 jam sebelum percobaan. Hewan-hewan tersebut ditimbang dan ditandai untuk identifikasi dan dibagi menjadi empat kelompok yang terdiri dari enam ekor pada setiap kelompok. Edema diinduksi di kaki belakang kiri semua tikus dengan injeksi subkutan 0,1 mL karagenan 1% (b/v). Kelompok pertama merupakan kontrol dan diberi volume masing-masing 0,2 M *Phosphate Buffered Saline* (PBS). Kelompok ke-2 dan ke-3 diberi STF-HAAET dengan dosis 50 dan 100 mg/kg dipilih sebagai 1/10 dari perkiraan dosis LD50 yaitu 1000 mg/kg pada tikus sesuai aturan. Kelompok terakhir yaitu standar diberikan indometasin dengan dosis 10 mg/kg secara intraperitoneal. Volume kaki masing-masing tikus diukur dengan alat plethysmometer.

Indometasin merupakan salah obat golongan NSAID (*Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) derivat indolilasetat. Seperti NSAID lainnya indometasin menghasilkan efek analgesik dan antiinflamasi yang kuat dengan menghambat sintesis prostaglandin, enzim yang dihambat oleh NSAID adalah enzim COX. Enzim COX ada dalam dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 bertanggung jawab untuk sintesis prostaglandin yang penting untuk menjaga saluran pencernaan yang sehat seperti fungsi ginjal. Fungsi trombosit, dan fungsi fisiologis lainnya. COX-2 bertanggung jawab untuk mensintesis prostaglandin yang merupakan mediator pereda nyeri, peradangan dan demam. Indometasin dianggap sebagai prototipe untuk obat nonselektif karena dapat menghambat COX-1 dan COX-2. Indometasin digunakan untuk pengobatan jangka pendek nyeri sedang dan pembengkakan (Lucas, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian Palit *et al.*, (2017), STF-HAAET mengurangi pembentukan edema pada jam ketiga sebesar 62,37% dengan $P < 0,001$ (50 mg/kg) dan 84,42% dengan $P < 0,001$ (100 mg/kg). Hasil ini juga meningkat hingga jam kelima dimana masing-masing menunjukkan proteksi terhadap edema kaki sebesar 72,56% dan 96,97%. Berdasarkan hal tersebut ekstrak STF-HAAET menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang lebih baik dan lebih tinggi dibandingkan dengan referensi obat indometasin yang dapat dilihat pada gambar 3.

Dalam penelitian ini juga dijelaskan bahwa ekstrak akar hidro-alkohol *Euphorbia tirucalli* menunjukkan efek analgesik dan antiinflamasi yang signifikan jika dibandingkan dengan obat standar sebagai kontrol positif. STF-HAAET dapat mengurangi nyeri dengan menghambat COX-2 selektif dan melemahkan semua jenis sindrom inflamasi dengan menurunkan produksi NO (Nitric oxide) melalui penurunan tingkat ekspresi iNos (Inducible nitric oxide synthase), kadar sitokin TNF- α (Tumor necrosis factor- α), IL-6 dan IL-2 (Palit *et al.*, 2017).

Potensi Antiinflamasi dan Prospek Masa Depan

Pengujian efek antiinflamasi ini menggunakan tanaman patah tulang sebagai sampel, karena adanya senyawa fitokimia yang terkandung di dalamnya yang bersifat sebagai antiinflamasi. Ekstrak etanol batang segar dan kering tanaman patah tulang positif

terdapat senyawa flavonoid, saponin, steroid, alkaloid dan tannin. Senyawa Flavanoid yang terkandung di dalam tanaman patah tulang memiliki khasiat sebagai anti-inflamasi (Agral, 2013). Mekanisme kerja flavonoid sebagai antiinflamasi dapat melalui beberapa jalur dengan penghambatan aktivitas siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase, penghambatan akumulasi leukosit, penghambatan degranulasi neutrofil, penghambatan histamin sehingga menyebabkan penghambatan biosintesis eikosanoid dan leukotrin (Kim *et al.*, 2004).

Steroid juga dapat berperan sebagai antiinflamasi dengan mekanisme mengaktifkan reseptor glukokortikoid dengan cara meningkatkan atau menurunkan proses transkripsi gen-gen yang terlibat dalam proses inflamasi. Steroid menghambat enzim fosfolipase sehingga menghambat pembentukan prostaglandin maupun leukotrin. Saponin digunakan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka dan membantu dalam proses penyembuhan luka. Selain flavonoid senyawa bioaktif lain yang berpotensi sebagai antiinflamasi adalah saponin. Mekanisme antiinflamasi saponin dengan menghambat pembentukan eksudat dan menghambat permeabilitas vascular (Audina dkk., 2018). Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri dengan mekanisme mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan yang berperan sebagai anti inflamasi dengan berbagai cara yaitu menghambat produksi oksidan (O_2) oleh neutrofil, monosit dan makrofag. Penghambatan produksi oksidan O_2 akan mengurangi pembentukkan H_2O_2 yang mengakibatkan produksi asam hipoklorid (HOCl) dan OH ikut terhambat. Menghambat langsung oksidan reaktif seperti radikal hidroksi (OH) dan asam hipoklorid (Sukmawati dkk, 2015)

Dari penelitian ini diperoleh bahwa ekstrak etanol tanaman patah tulang pada dosis 10% dan dosis 15% memiliki potensi yang besar dalam menghambat inflamasi yang ditunjukkan dengan persen inhibisi secara keseluruhan hingga 50% atau lebih. Syarat sebagai obat antiradang/antiinflamasi adalah mampu menurunkan volume radang sebesar 25% atau lebih (Siswando dan Soekardji, 1995). Karena tanaman patah tulang dapat berfungsi sebagai antiinflamasi, prospek kedepannya tanaman ini dapat dikembangkan menjadi penyembuh luka karena merupakan proses yang vital untuk kelangsungan hidup semua organisme tingka tinggi (Ratnawati, dkk., 2019). Berdasarkan manfaat yang dimiliki dari tanaman patah tulang maka dapat dilakukan pemilihan sediaan farmasi berupa sediaan topikal karena memiliki kelebihan, mudah dibawa, penggunaannya mudah, absorsi cepat dan memberikan perlindungan pengobatan terhadap kulit. Contoh sediaan topikal dapat berupa salep, krim dan gel. Salep merupakan sediaan yang dapat menempel pada permukaan kulit dalam waktu lama, dan bersifat oklusif sehingga efektif menyembuhkan luka (Hernani dkk., 2012). Krim umumnya mudah menyebar rata dan mudah dibersihkan serta nyaman pada saat dipakai dibandingkan dengan sediaan salep. Gel merupakan sediaan topikal yang memiliki kelebihan dibandingkan dengan sediaan topikal lain. Gel memiliki kemampuan penyebaran yang baik pada kulit, efek dingin, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, kemudahan pencuciannya dengan air, dan pelepasan obatnya yang baik (Voight, 1994). Selain itu gel mempunyai kelebihan berupa kandungan air yang cukup tinggi sehingga memberikan kelembaban dan memberikan rasa nyaman pada kulit (Mitsui, 1997). Berdasarkan uraian di atas, tanaman patah tulang memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan. Tanaman ini dapat dijadikan untuk prospek kedepannya karena terbatasnya penelitian mengenai daun patah tulang sebagai sediaan topikal dan diharapkan kedepannya terdapat penelitian mengenai tanaman tersebut untuk dijadikan sediaan topikal dalam sediaan farmasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan review, ekstrak etanol tanaman patah tulang memiliki aktivitas antiinflamasi ekstrak terhadap udem yang ditimbulkan oleh karagenan pada telapak kaki tikus. Ekstrak etanol batang segar dan kering tanaman patah tulang positif terdapat senyawa flavonoid yang memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Beberapa penelitian juga membuktikan bahwa ekstrak etanol tanaman patah tulang dapat memberikan efek antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, R., Indrawati, D. T., & Masruhin, M. A. (2015). Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia poyantha*) Sebagai Antiinflamsi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *J. Trop. Pharm. Chem*, 3(2), 120-123.
- Audina, M., Yuliet & Khaerati, L. (2018). Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sumambu (*Hyptis capitata* Jacq) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Dengan Karagenan. *Biocелеbes*, 12(2), 17-23.
- Baud, G. S., Sangi, M. S., Koleangan, H. S. J. (2014). Analisis Senyawa Metbolit Sekunder & Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.) dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). *Jurnal Ilmiah Sains*, 14(2), 106-112.
- Chowdary, K. P. R., Mohapatra, P., & Murali Krishna, M. N. (2006). Evaluation of Olibanum and its Resin as Rate Controlling Matrix for Controlled Release of Diclofenac. *Indian J. Pharmacol.* 68(4), 497-500.
- Dalimartha, S. (2006). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia* Jilid 4. Puspa Swara.
- Fitriyani, A., Lina, W., Siti, M., Nuri. (2011). Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Pada Tikus Putih. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 34-42.
- Garaika, C. S. H., Sangi, M., Koleangan, H. S. J. (2020). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.). *Jurnal MIPA*, 9(2), 60-63.
- Hernani, M. Y., Mufrod, S. (2012). Formulasi Salep Ekstrak Air Tokek (*Gekko gecko* L.) untuk Penyembuhan Luka. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 120-126.
- Hidayati, N. A., Listyawati, S & Setyawan, A. D. (2005). Kandungan Kimia & Uji Anti Inflamasi Ekstrak Etanol *Lantana camara* L. Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus* L.) Jantan. *Jurnal Bioteknologi*, 5 (1).
- Indonesian Rheumatology Association. (2014). *Rekomendasi IRA untuk Diagnosis & Penatalaksanaan Osteoarthritis*. 16-24.
- Julianus, K., Diah, I., Supratman, T., Harwiyadin, K., Yermias, K., Syamsir, S., & Moody, C. K. (2011). *Tumbuhan Obat Tradisional Di Sulawesi Utara Jilid 1*. Balai Penelitian Kehutanan Manado.
- Katzung, B. G. (2002). *Farmakologi Dasar & Klinik*. Penerbit Salemba.
- Khanna, N. & Sharma, S. B. (2001). Antiinflammatory and Analgesic Effect of Herbal Preparation: Septilin, *Indian J. Med. Sci*, 55(4), 195-202.
- Kim, H. P., Son, K. H., Chang, H. W., Kang, S. S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J. Phamacol. Sci*, 96, 229-245.
- Landefeld, K., Gonzales, H. & Sander, G. (2016). Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Case Reposrts*, 6(7), 1-3.
- Lucas, S. (2016). The Pharmacology of Indomethacin. *Headeache*, 56(2), 436-446.

- Manjunatha, K. M., Ramana, M. V., & Satyanarayana, D. (2007). Design and Evaluation of Diclofenac Sodium Controlled Drug Delivery Systems. *Indian J. Pharmacol*, 69(3), 384-389.
- Mitsui, T. (1997). *New Cosmetics Science*. Elsevier.
- Morshed, G. (2011). Evaluation of Analgesic and AntiInflammatory Effect of Terminalia Arjuna Ethanol Extract. *IJPSR*, 2(10), 2577-2585.
- Mwine, J. T. & Dame, P. V. (2011). Why di Euphorbiaceae Tick as Medicinal Plants? A Review of Euphorbiaceae Family and Its Medicinal Features. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(5), 652-662.
- Palit, P., Dhrubojyoti, M., Poulami, M., Shadab, Md., Nahid, A., Shubhadeep, R., Asad, Md., Subhash, C. M. (2017). Attenuation of nociceptive pain and inflammatory disorders by total steroid and terpenoid fraction of Euphorbia tirucalli Linn root in experimental in vitro and in vivo model. *Inflammopharmacology*, 26(5), 235–250.
- Ratnawati, G., Kurniasih, K., Amanu, S. (2019). Effect of Patah Tulang Latex (*Euphorbia tirucalli* L.) on Wound Healing in Wistar Rat. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(3), 104-111.
- Siswandono & Soekarji. (1995). *Ilmu Patologi*. Jakarta: Kedokteran EGC.
- Soesatyo, M. H. N. E. (2002). *Proses Inflamasi, Penggunaan Analgetik & Antiinflamasi Non-Steroid Secara Rasional*, Bagian Farmakologi & Toksikologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.
- Sukmawati, Y., & Har&i, R. (2015). Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus orvegicus* L.) yang diinduksi Keragenan. *Gelanika*, 1(2), 126-132.
- Thakare, M., & Singh, K. K. (2006). Preparation and Evaluation of Diclofenac sodium Controlled Release Tablets Using Spray-drying Technology in Aqueous System. *Indian J. Pharmacol*, 68(4), 530-532.
- Toana, M. H. & Nasir, B. (2010). Studi Bioaktivitas & Isolasi Senyawa Bioaktif Tumbuhan *Euphorbia tirucalli* L. (Euphorbiaceae) sebagai Insektisida Botani Alternatif. *Jurnal Agroland*, 17(1), 47-55.
- Vogel, H. G. (2002). *Drug Discovery & Evaluation: Pharmalogical Assays* 2nd Edition. Springer.
- Voight, R. (1994). *Buku Pelajaran Tehknologi Farmasi*. Gajah Mada University Press.
- Wahid, A. R. & Safwan. (2020). Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Terhadap Ekstrak Tanaman Ranting Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.). *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 24-27.
- Wal, A., Wal, P., Gupta, N., Vishonoi, G., & Srivastava, R. S. (2013). Medicinal Value of *Euphorbia tirucalli*. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives*, 4(1), 31-40.
- Yuniarni, U., Siti, H., Winda, O., & Ratu, C. (2015). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah & Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica*) Serta Kombinasinya Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Prossiding SnaPP*, 1(1), 83-88.