

POTENTIAL OF DUTCH TEAK LEAVES (*Guazuma ulmifolia*) AS ANTIOXIDANTS AND ANTI-INFLAMMATORIES AGENT

Safira Smaradhana¹, Zaviera Az Zahra¹, Carolina Maria Sidabutar¹, Khaira Eskalatin¹, Nia Savitri Tamzil^{2*}, Evi Lusiana², Desi Oktariana³, Gita Dwi Prasasty⁴, Nita Parisa²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang,

⁴Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang,

*niatamzil89@gmail.com

Abstract

Oxidative stress is an imbalance in the quantity of reactive species and antioxidant activity that is often associated with inflammatory diseases. Inflammation is the main cause of morbidity in most of the world's population. For inflammatory therapy, steroids and non-steroidal drugs (NSAIDs) are usually used, but the use of these drugs can have serious long-term effects. Therefore, the development of anti-inflammatory agents from natural sources such as certain plant species that are safe, efficacious, biocompatible and cost-effective is a rational strategy that can be used to treat inflammatory diseases. One of its species, *Guazuma ulmifolia* or Dutch teak plant, is widely used in traditional medicine because it contains bioactive compounds, especially proanthocyanidins and flavonoids which have anti-oxidant and anti-microbial properties. The leaves and flowers of *Guazuma ulmifolia* can be used in fever, gastrointestinal disease, kidney disease and diabetes. *Guazuma ulmifolia* can protect the gastric mucosa against the harmful effects of NSAIDs through anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms. The extract of Dutch teak leaves (*Guazuma ulmifolia*) was also effective in reducing the expression of myeloperoxidase in the pulmonary tissue of Wistar white rats with pulmonary contusions

Keywords: *G. Ulmifolia*, oxidative stress, inflammation, antioxidant, antiinflammatory

Abstrak

Potensi Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia*) Sebagai Antioksidan Dan Anti-Inflamasi.

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan dalam jumlah spesies reaktif dan aktivitas antioksidan yang sering dikaitkan dengan penyakit inflamasi. Inflamasi merupakan penyebab utama morbiditas pada sebagian besar penduduk dunia. Untuk terapi inflamasi, steroid dan obat nonsteroid (NSAID) biasanya digunakan, tetapi penggunaan obat ini dapat memiliki efek jangka panjang yang serius. Oleh karena itu, pengembangan agen antiinflamasi dari sumber alami seperti spesies tanaman tertentu yang aman, berkhasiat, biokompatibel dan hemat biaya merupakan strategi rasional yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit inflamasi. Salah satu spesiesnya, *Guazuma ulmifolia* atau tanaman jati belanda, banyak digunakan dalam pengobatan tradisional karena mengandung senyawa bioaktif, terutama proanthocyanidins dan flavonoid yang memiliki sifat anti-oksidan dan anti-mikroba. Daun dan bunga *Guazuma ulmifolia* dapat digunakan untuk demam, penyakit pencernaan, penyakit ginjal dan diabetes. *Guazuma ulmifolia* dapat melindungi mukosa lambung terhadap efek berbahaya NSAID melalui mekanisme anti-inflamasi dan anti-oksidan. Ekstrak daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia*) juga efektif menurunkan ekspresi mieloperoxidase pada jaringan paru tikus putih wistar dengan kontusio paru.

Kata Kunci: *G. ulmifolia*, stress oksidatif, inflamasi, antioksidan, antiinflamasi

Correspondence Author:

Nia Savitri Tamzil

Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

Email: niatamzil89@gmail.com

1. Pendahuluan

Penyakit inflamasi merupakan penyebab utama morbiditas pada sebagian besar populasi di dunia(1). Inflamasi terjadi ketika ada invasi benda asing dan agen patogen seperti bakteri, parasit, dan virus yang menyebabkan aktivasi sistem kekebalan tubuh yang dimanifestasikan sebagai *kalor, dolor, rubor, tumor* dan *functio lesae* akibat adanya peningkatan permeabilitas vaskular, percepatan aliran darah, dan sensitisasi serabut saraf(2). Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan kuantitas spesies reaktif dan aktivitas antioksidan yang sering dikaitkan dengan penyakit peradangan, gastrointestinal dan kardiotoksitas(3,4). Efek proteksi proses inflamasi sebenarnya sangat baik pada keadaan normal. Namun, pada peradangan kronis, kerusakan jaringan menjadi tidak terkontrol dan dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, penyakit radang usus, psoriasis dan transformasi neoplastik(5,6).

Penggunaan obat steroid dan non steroid (NSAID) sebagai terapi dapat memberikan efek jangka panjang yang serius (7). NSAID yang bekerja dengan menghambat biosintesis prostaglandin melalui penghambatan siklooksigenase (COX) dapat menyebabkan toksisitas kardiovaskular, gastrointestinal, dan ginjal (8). Sama halnya dengan penggunaan kortikosteroid yang dapat menyebabkan hipertensi, hiperglikemia, osteoporosis, dan gagal tumbuh (9). Selain toksisitas, kekambuhan penyakit ketika pengobatan dihentikan juga menjadi perhatian penting terkait penggunaan obat-obatan anti inflamasi tersebut (10).

Pengembangan agen anti inflamasi dari sumber alami seperti spesies tanaman tertentu yang aman,

berkhasiat, biokompatibel dan hemat biaya merupakan strategi rasional yang dapat dilakukan untuk menangani penyakit inflamasi (11). Dewanjee (2013) dalam studinya mengatakan bahwa beberapa negara seperti India, Cina, Brazil, dan Sri Lanka memiliki warisan yang kaya akan produk alami sebagai terapi pengobatan tradisional sejak zaman kuno dengan mekanisme molekuler dan farmakologis yang dapat dipertanggungjawabkan efek terapeutiknya. Integrasi pengetahuan tradisional dan pengetahuan modern ini akan membantu pengembangan anti-inflamasi baru dari fitokonstituen (1,12).

Guazuma ulmifolia atau tanaman jati Belanda mengandung senyawa bioaktif terutama proanthocyanidins dan flavonoid yang memiliki sifat anti-oksidan dan antimikroba yang sering digunakan dalam pengobatan tradisional. Daun dan bunga dari *Guazuma ulmifolia* dapat digunakan pada demam, penyakit gastrointestinal, ginjal dan diabetes. Penelitian Berenguer(2007) menyimpulkan bahwa *Guazuma ulmifolia* dapat melindungi mukosa lambung terhadap efek berbahaya dari NSAID melalui mekanisme anti-inflamasi dan anti-oksidan. Ekstrak daun jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*) juga berhasil menurunkan ekspresi *myeloperoxidase* pada jaringan pulmo tikus putih Wistar dengan kontusio pulmonum (13,14). Penelitian Santos (2018) juga menyimpulkan bahwa *Guazuma ulmifolia stem bark* (GUEsb) dan *leaves* (GUEl) memiliki aktivitas antioksidan yang mampu mengurangi stres oksidatif dalam sel darah manusia(15).

2. DISKUSI

Profil *Guazuma ulmifolia* (Jati Belanda)

Guazuma ulmifolia atau dikenal sebagai tanaman Jati Belanda merupakan salah satu jenis tumbuhan tropis yang kaya akan manfaat dan banyak dijumpai di Indonesia. Tanaman ini termasuk dalam famili Sterculiaceae, genus *Guazuma*, dan spesies *ulmifolia* (16). Tinggi tanaman *Guazuma ulmifolia* mencapai 10 meter dan diameter 30-40cm. Tanaman ini memiliki batang yang keras, bulat, memiliki banyak ulir, berkayu, bercabang, dan memiliki warna hijau keputih-putihan. Daun Jati Belanda merupakan daun tunggal, oval, permukaan kasar, tepi gerigi, lancip, pangkal berlekuk, menyirip, panjang 10-16cm, lebar 3-6 cm, dan berwarna hijau (16,17).



Gambar 1. Bagian dari *Guazuma umlifolia*. a: tumbuhan utuh, b: batang dan kulit kayu, c: batang dan kulit kayu, d: daun berbunga, e: daun berbunga, f: daun buah segar, g: buah kering (18)

Tanaman ini sering ditemukan di Pulau Jawa dan Sumatera. Dalam bahasa Jawa, tanaman ini disebut “Jati Londo” sementara di Sumatera disebut “Jati Blando”. Pada dasarnya, daun, kulit kayu, buah, akar, dan kulit batang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan secara tradisional. Umumnya, daun jati belanda digunakan sebagai antibakteri,

antimikroba, antiulcer, antikanker, antipiretik, antivirus, antiinflamasi, antispasmodik, astringent, agen berkhasiat, asma, alopecia, pembersih darah, memar, cardio tonic, dermatitis, disentri, erisipelas, emolien, demam, penyakit ginjal, penyakit liver, kulit pecah, koreng, penyakit kulit, borok dan luka (16,18).

Di Jawa, Daun Jati Belanda juga sangat terkenal digunakan dalam konsentrasi tinggi sebagai ramuan tradisional untuk menurunkan berat badan. Daun dan glonggongan Jati Belanda jugadiketahui digunakan oleh suku Indian sebagai anti diare, dismenorhae, dan perdarahan uteral. Selain itu, daun ini juga dimanfaatkan sebagai pengobatan suportif selama melahirkan, untuk mengobati gangguan pencernaan, asma, disentri, diare, luka dan demam. Di Guatemala, tanaman Jati Belanda digunakan sebagai anti-radang pada radang perut dan sakit perut serta daunnya digunakan sebagai minuman teh untuk meredakan demam, gangguan ginjal dan kulit (16).

Menurut penelitian, daun jati belanda diketahui mengandung beberapa zat kimia seperti alkaloid, flavanoid, sterol, saponin, tanin, glukosa, asam fenolat dan kalsium oksalat (16).

Aktivitas Antioksidan Daun Jati Belanda

Aktivitas antioksidan ditentukan dengan prosedur spektrofotometri dimana 0,1 mL larutan etanol dari sampel atau sebagai kontrol positif, quercetin, pada konsentrasi mulai dari 10.000 hingga 1 ppm, dicampur dengan 3,9 mL dalam metanol $6,5 \times 10^{-5}M$ DPPH, dan absorbansi campuran reaksi terbaca pada 515 nm. Setelah 1,0 jam, absorbansi UV

dibaca untuk semua larutan dalam spektral 1100. spektrofotometer (19).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, aktivitas antioksidan didapat dari ekstrak etanol daun *Guazoma ulmifolia* dengan hasil yang relevan. Studi melaporkan aktivitas pemulungan radikal yang relevan (EC50: $7.61 \pm 0.09 \mu\text{g} / \text{mL}$) dalam bentuk minyak esensial (19).

Aktivitas antioksidan dari minyak esensial dikaitkan dengan kehadiran komponen antioksidan yang diketahui (timol - 20,97%; carvacrol - 13,76% dan eugenol - 10,13%). Ekstrak dari *G. ulmifolia* dalam penelitian mengungkapkan komponen fenolik dalam hasil rendah (7,8%), bersamaan dengan aktivitas antioksidan ($119,85 \pm 2,42 \text{ mg} / \text{mL}$) secara proporsional lebih kecil dalam kaitannya dengan minyak esensial. Namun, hal tersebut menjadi bukti relevan potensi antioksidan *G. ulmifolia* bila dibandingkan dengan ekstrak herbal lainnya (19).

Dalam penelitian tersebut, ekstrak etanol daun *Guazuma ulmifolia* disajikan sebagai senyawa utamanya yaitu asam klorogenat (2,53%) dan kuersetin flavonoid (2,15%), senyawa yang dikenal sebagai senyawa antioksidan potensial. Kehadiran fenolat lain, seperti quercetin glucoside (rutin dan quercitrin) juga berkontribusi pada efek antioksidan (19). Tamzil (2019) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun jati belanda dapat menurunkan level aktivitas myeloperoksidase (MPO) jaringan paru. MPO yang berlebih dapat menyebabkan cedera jaringan melalui mekanisme stress oksidatif akibat pembentukan asam hipoklorus. Penurunan kadar MPO ini kemungkinan disebabkan adanya senyawa quercetin yang

terdapat pada ekstrak etanol daun jati belanda. Quercetin dapat menghambat sintesis MPO dengan jalan menghambat ekspresi gen NF-kB melalui penurunan aktivitas faktor transkripsi gen Ikb. Penghambatan ini akan menghambat sintesis sitokin pro inflamasi yang nantinya akan menurunkan pemanggilan leukosit dan neutrophil yang berefek menurunkan level aktivitas MPO. Khasiat quercetin dalam ekstrak daun jati belanda ini yang berperan sebagai antioksidan. Quercetin sendiri telah lama dimanfaatkan sebagai suplemen untuk mencegah kanker, mengontrol gula darah, dan mencegah arteriosklerosis (14,20,21).

Aktivitas Anti-inflamasi Daun Jati Belanda

Inflamasi merupakan respon pertahanan tubuh terhadap stimulus berbahaya seperti alergen maupun kerusakan jaringan/luka. Sejumlah produk alami digunakan dalam berbagai sistem pengobatan tradisional untuk meredakan gejala nyeri dan peradangan. Mekanisme ini ditimbulkan untuk mengembalikan kondisi normal jaringan atau tubuh (22).

Studi penelitian menggunakan uji *in vitro* dan model hewan melaporkan bahwa Daun Mutamba atau Daun Jati Belanda menunjukkan potensi sebagai tanaman terapeutik anti-inflamasi (23).

Skrining fitokimia daun jati belanda memiliki kandungan senyawa fenolik (asam klorogenik dan asam kafeat) dan flavonoid (katekin, quercetin, quercetin dan luteolin) sebagai senyawa utama (24). Daun Jati Belanda diketahui mempunyai kandungan tanin, alkaloid, sterol, saponin, glukosa, dan kalsium oksalat. Senyawa tannin dalam ekstrak daun ini memiliki aktivitas antiinflamasi pelindung sel dari kerusakan oksidatif (25). Flavonoid dalam daun jati belanda mampu bekerja sebagai anti radang dengan menghambat kerja NF-

κ B oleh signal-regulated kinase ekstraseluler dan penghambatan p38kinase yang kemudian menghambat adhesi monosit dan memperlambat aktivasi sitokin(TNF- α) (26).

Penelitian lain yang dilakukan secara in vivo meneliti peran kuersetin dapat menghambat pembuatan *Cyclooxygenase-2* yang berperan dalam produksi prostaglandin inflamasi. Senyawa kandungan lainnya yaitu asam klorogenat berperan menghambat peradangan dengan menurunkan produksi nitrogen monoksida yang dimediasi oleh penurunan regulasi *intracellular nitric oxide synthase*, penekakan sitokin proinflamasi, dan juga kemokin CXCL 1 melalui penurunan NF- κ B (27–29).

Studi penelitian oleh Damor B dkk yang menilai pengaruh antiinflamasi dan analgesik *G. ulmifolia* melalui dua metode yaitu *hot plate* dan *tail clip*, didapatkan ekstrak metanol *Guazuma ulmifolia* pada dosis (500 mg / kg) memperpanjang waktu reaksi dan meningkatkan ambang nyeri secara signifikan ($p < 0,01$) dibandingkan dengan kontrol yang persisten selama 120 detik periode pengamatan. Aktivitas anti-inflamasi ekstrak metanol *Guazuma ulmifolia* telah menunjukkan efek tergantung dosis yang sebanding dengan obat standar, Indometasin. Damor et al (2018) mengamati bahwa ekstrak metanol dengan dosis 500 mg / kg menunjukkan penghambatan yang signifikan terhadap edema kaki yang diinduksi karagenan dan edema kaki yang diinduksi histamin secara signifikan sebesar 5,81% dan 2,28% pada hewan dan berlanjut selama semua fase inflamasi. Mekanisme pengaruh *G. ulmifolia* yang mungkin terjadidalam

tindakan anti-inflamasi akut dapat disebabkan oleh aktivitas anti-bradikinin dan penghambatan sintesis prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya seperti histamin dan serotonin pada jam-jam awal inflamasi. Selain itu, ekstrak daun jati belanda juga dapat menurunkan kadar C-Reactive Protein (CRP) pada tikus yang diinduksi kontusio pulmonum. Proses inflamasi akut yang terjadi melibatkan akumulasi leukosit, aktivasi makrofag dan mediator-mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF-Alfa. Selanjutnya, IL-6 akan menginduksi transkripsi CRP. Penelitian yang dilakukan Morais menyebutkan bahwa presentase tertinggi kandungan senyawa pada ekstrak daun jati belanda adalah quersetin dan asam klorogenat(27,30–33).

Hambatan inflamasi yang dilakukan oleh asam klorogenat melalui beberapa mekanisme: penurunan produksi nitrit oxide yang dimediasi oleh downregulasi iNOS; penekanan sitokin proinflamasi, seperti IL-1b, TNF-alfa, dan IL-6 serta kemokin CXCL1 melalui downregulasi NF- κ B. Hal ini akan menyebabkan berkurangnya respon inflamasi dengan pemberian asam klorogenat (34).

3. SIMPULAN

Daun Jati Belanda memiliki potensi sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi. Hambatan inflamasi serta stress oksidatif yang dilakukan dengan pemberian daun jati belanda tak lepas dari kandungan senyawa yang terdapat di dalamnya, yaitu quersetin dan asam klorogenat. Quersetin dapat bertindak sebagai antioksidan dan antiinflamasi melalui hambatan pada ekspresi NF- κ B sehingga akan menurunkan respon inflamasi dan ROS. Selain itu,

terdapat juga asam klorogenat yang bertindak sebagai antiinflamasi melalui penurunan produksi NO serta penekanan respon mediator inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewanjee S, Dua TK, Sahu R. Potential anti-inflammatory effect of *Leea macrophylla* Roxb. leaves: A wild edible plant. *Food and Chemical Toxicology*. 2013 Sep;59:514–20.
2. Kulkarni R, Achaiah G, Narahari Sastry G. Novel Targets for Antiinflammatory and Antiarthritic Agents. *Current Pharmaceutical Design*. 2006 Jul 1;12(19):2437–54.
3. Maurya PK, Kumar P, Chandra P. Biomarkers of oxidative stress in erythrocytes as a function of human age. *World Journal of Methodology*. 2015;5(4):216.
4. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:1–9.
5. Chung HJ, Lee HS, Shin JS, Lee SH, Park BM, Youn YS, dkk. Modulation of acute and chronic inflammatory processes by a traditional medicine preparation GCSB-5 both in vitro and in vivo animal models. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010 Agu;130(3):450–9.
6. Fangkrathok N, Junlatat J, Sripanidkulchai B. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Lentinus polychrous* extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013 Jun;147(3):631–7.
7. Divya T, Latha P, Usha K, Anuja G, Suja S, Shyamal S, dkk. Anti-inflammatory, analgesic and anti-lipid peroxidative properties of *Wattakaka volubilis* (Linn. f.) Stapf. *Natural Product Radiance*. 2009;8(2):137–41.
8. de Oliveira RG, Mahon CPAN, Ascêncio PGM, Ascêncio SD, Balogun SO, Martins DT de O. Evaluation of anti-inflammatory activity of hydroethanolic extract of *Dilodendron bipinnatum* Radlk. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014 Agu;155(1):387–95.
9. Gautam R, Jachak SM. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Medicinal Research Reviews*. 2009 Sep;29(5):767–820.
10. Jo WS, Yang KM, Choi YJ, Jeong CH, Ahn KJ, Nam BH, dkk. In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of pegmatite. *Molecular & Cellular Toxicology*. 2010 Jun 10;6(2):195–202.
11. Sofidiya MO, Imeh E, Ezeani C, Aigbe FR, Akindele AJ. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Alafia barteri*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2014 Mei;24(3):348–54.
12. Nagori K, Singh MK, Dewangan D, Verma VK, Tripathi DK. Anti-inflammatory activity and chemo profile of plants used in traditional medicine: a review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2010;2(5):122–30.
13. Berenguer B, Trabadelo C, Sánchez-Fidalgo S, Quílez A, Miño P, de la Puerta R, dkk. The aerial parts of *Guazuma ulmifolia* Lam. protect against NSAID-induced gastric lesions. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007 Nov;114(2):153–60.
14. Tamzil NS, Lusiana E, Oktariana D. Effect of Jati Belanda Leaves Extract on Myeloperoxidase Level in Wistar Rat's Lung Induced Contusion Pulmonum. *Biomedical Journal of Indonesia*. 2019 Nov 22;5(3):116–20.
15. dos Santos JM, Alfredo TM, Antunes KÁ, da Cunha J da SM, Costa EMA, Lima ES, dkk. *Guazuma ulmifolia* Lam. Decreases Oxidative Stress in Blood Cells and Prevents Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018 Jun 28;2018:1–16.
16. Rozqie R, Diah M, Rukmi P W. The effect of Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) leaves extract on histopathology of rat's kidney. *Tropic Medicine Journal*. 2012;2(1):57–65.
17. Lumbantobing ZR, Muhartono, Mutiara

- UG. Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) as an alternative therapy for Obesity. *Medula Journal*. 2019 Feb;8(2):161-7.
18. Sharma M, Chopra S, Prasad SB. *Guazuma tomentosa*: A Valuable Medicinal Plant. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2015 Feb;7(1):197-200.
 19. Morais SM, Calixto-Júnior JT, Ribeiro LM, Sousa HA, Silva AAS, Figueiredo FG, dkk. Phenolic composition and antioxidant, anticholinesterase and antibiotic-modulating antifungal activities of *Guazuma ulmifolia* Lam. (Malvaceae) ethanol extract. *South African Journal of Botany*. 2017 Mei;110:251-7.
 20. Raghavendran K, Notter RH, Davidson BA, Helinski JD, Kunkel SL, Knight PR. LUNG CONTUSION. *Shock*. 2009 Agu;32(2):122-30.
 21. Berenguer B, Trabadelo C, Sánchez-Fidalgo S, Quílez A, Miño P, de la Puerta R, dkk. The aerial parts of *Guazuma ulmifolia* Lam. protect against NSAID-induced gastric lesions. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007 Nov;114(2):153-60.
 22. Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2016;2016:1-11.
 23. Pereira GA, Peixoto Araujo NM, Arruda HS, Farias D de P, Molina G, Pastore GM. Phytochemicals and biological activities of mutamba (*Guazuma ulmifolia* Lam.): A review. *Food Research International*. 2019 Des;126:108713.
 24. Calixto Júnior JT, de Morais SM, Gomez CV, Molas CC, Rolon M, Boligon AA, dkk. Phenolic composition and antiparasitic activity of plants from the Brazilian Northeast "Cerrado." *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2016 Mei;23(3):434-40.
 25. Permana RJ, Azaria C, Rosnaeni R. The Effect of Jati Belanda Leaves (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Ethanol Extract on Microscopic Features of Atherosclerotic Animal Model's Aorta. *Journal Of Medicine & Health*. 2016 Agu 31;1(4).
 26. Siasos G, Tousoulis D, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, dkk. Flavonoids in Atherosclerosis: An Overview of Their Mechanisms of Action. *Current Medicinal Chemistry*. 2013 Mei 1;20(21):2641-60.
 27. Nadhif AM, Kamaluddin MT, Theodorus T. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia* Lam) terhadap Kadar CRP pada Tikus Wistar Model Kontusio Pulmonum. *SRIWIJAYA JOURNAL OF MEDICINE*. 2020 Jan 31;3(1):8-14.
 28. Cho S, Park S, Kwon M, Jeong T, Bok S, Choi W, dkk. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003;243(1/2):153-60.
 29. Welton AF, Tobias LD, Fiedler-Nagy C, Anderson W, Hope W, Meyers K, dkk. Effect of flavonoids on arachidonic acid metabolism. *Prog Clin Biol Res*. 1986;213:231-42.
 30. Damor B, Gaur K, Dashora A, Parra S. EVALUATION OF ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF METHANOLIC EXTRACT OF *GUAZUMA ULMIFOLIA*. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019 Jan 2;23-9.
 31. Guo RF, Ward PA. Mediators and regulation of neutrophil accumulation in inflammatory responses in lung: insights from the IgG immune complex model 1,2
1This article is part of a series of reviews on "Reactive Oxygen and Nitrogen in Inflammation." The full list of papers may be found on the homepage of the journal.
2Guest Editor: Giuseppe Poli. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002 Agu;33(3):303-10.
 32. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6: All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2012;8(9):1227-36.
 33. Morais SM, Calixto-Júnior JT, Ribeiro LM, Sousa HA, Silva AAS, Figueiredo FG, dkk. Phenolic composition and antioxidant,

- anticholinesterase and antibiotic-modulating antifungal activities of *Guazuma ulmifolia* Lam. (Malvaceae) ethanol extract. *South African Journal of Botany*. 2017 Mei;110:251-7.
34. Hwang SJ, Kim YW, Park Y, Lee HJ, Kim KW. Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation Research*. 2014 Jan 15;63(1):81-90.