

Review Artikel

Kajian Literatur Potensi dan Mekanisme Tanaman Leunca (*Solanum nigrum* L.) sebagai Nutrasetikal Antiinflamasi

I Kadek Sindhu Satya Mahindra T^{1*}, I Wayan Martadi Santika²

¹Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, satyamahindra048@student.unud.ac.id

²Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, martadisantika@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Inflamasi merupakan suatu respon alami tubuh dalam menanggapi rangsangan berbahaya, menghilangkan iritan, dan sel-sel rusak. Namun, aktivitas inflamasi yang berlebihan dapat menimbulkan dampak imunopatologis terhadap tubuh. Tanaman Leunca (*Solanum nigrum* L.) yang sering dimanfaatkan masyarakat sebagai pangan mengandung senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui potensi dan mekanisme leunca sebagai agen antiinflamasi. Tinjauan ini dilakukan melalui pencarian hasil penelitian yang telah dipublikasikan secara online menggunakan search engine seperti Google Scholar dan PubMed dalam lingkup nasional dan internasional dengan kata kunci *Solanum nigrum* L. as antiinflammatory agent. Literatur yang diperoleh diseleksi dengan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) yang menghasilkan 9 jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan hasil menunjukkan bahwa leunca memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi. Leunca memiliki mekanisme sebagai inhibitor pada jalur pensinyalan NF- κ B, ERK1/2, Akt dan STAT1 serta sebagai inhibitor agen proinflamasi seperti iNOS, COX2 PGE2, IL-1, IL-2, IL-1 β , IL-6, CXCL9, PGE2, NO, dan TNF- α .

Kata Kunci– Antiinflamasi, Leunca, Nutrasetikal, *Solanum nigrum* L.

1. PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon sistem imun tubuh dalam menanggapi rangsangan berbahaya terhadap adanya patogen, sel-sel rusak, senyawa toksik, iradiasi, ataupun proses menghilangkan iritan. Dalam proses inflamasi, tubuh akan secara alami akan mengeluarkan sitokin-sitokin maupun mediator inflamasi [1]. Inflamasi dapat terjadi secara kronis maupun akut. Inflamasi kronis memiliki durasi yang lama dan dapat terjadi selama bertahun-tahun. Sedangkan inflamasi akut dapat terjadi dengan secara spontan dalam beberapa menit hingga jam yang ditandai dengan gejala seperti neutrofil dan peningkatan aliran darah ke daerah inflamasi akibat vasodilatasi [2]. Aktivitas dari mediator antiinflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan dampak imunopatologis pada tubuh, utamanya pada jaringan sekitar yang mengalami inflamasi [3]. Hal ini menyebabkan aktivitas inflamasi yang berlebihan harus ditangani.

Umumnya inflamasi dapat ditangani oleh obat-obatan antiinflamasi nonsteroid (OAINS). OAINS memiliki mekanisme kerja dengan menghambat jalur siklooksigenase yang bertanggungjawab mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan. Secara

umum, COX terbagi menjadi 2 isoform, yaitu COX-1 yang diekspresikan di lambung, ginjal, serta mukosa usus serta COX-2 yang diekspresikan selama masa inflamasi sehingga menyebabkan vasodilatasi. Berkaitan dengan hal itu, penggunaan OAINS tidak lepas dengan kejadian efek sampingnya. Komplikasi gastrointestinal (GI) merupakan efek samping yang paling sering muncul akibat penggunaan OAINS utamanya pada OAINS nonselektif yang menghambat COX-1 dan COX-2 sekaligus. Bahkan pada penggunaan OAINS jangka pendek, efek GI dapat juga muncul serta kejadiannya linier seiring waktu penggunaan OAINS [4] [5]. Meskipun terdapat pula OAINS selektif yang hanya menghambat COX-2 dan terbukti menunjukkan efek gastroprotektif, penggunaan OAINS jangka panjang memiliki potensi efek buruk pada risiko kardiovaskular, hipertensi, gangguan ginjal, serta hepatotoksitas [6]. Oleh karena itu diperlukan alternatif agen antiinflamasi yang lebih aman serta minim memberikan efek samping.

Tren *back to nature* yang akhir-akhir ini kian diminati masyarakat menjadikan produk-produk nutrasetikal kian diminati pula. Hal ini selaras dengan Indonesia yang kaya akan hasil alam yang melimpah dan sebagian besar kerap dimanfaatkan untuk mengatasi berbagai penyakit atau memiliki efek farmakologi. Suatu tanaman memiliki farmakologi karena memiliki berbagai macam zat aktif berupa metabolit sekunder. Tanaman leunca yang umum digunakan sebagai bahan pangan dan merupakan tanaman yang memiliki beragam metabolit sekunder, salah satunya berupa flavonoid [7]. Kandungan flavonoid pada tanaman sering dimanfaatkan sebagai antiinflamasi karena dapat memodulasi gen proinflamasi seperti COX-2, iNOS, dan beberapa sitokin-sitokin [8]. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengumpulkan informasi dari berbagai penelitian ilmiah yang tersedia mengenai potensi dan mekanisme dari tanaman leunca sebagai agen antiinflamasi yang lebih aman

2. METODE

2.1. Pencarian Literatur

Penyusunan kajian literatur ini merupakan desain non eksperimental melalui pencarian hasil penelitian yang telah dipublikasikan terkait potensi dan mekanisme tanaman leunca terhadap dalam mengatasi inflamasi. Desain penyusunan kajian literatur ini berpedoman pada metode *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). Pencarian literatur menggunakan *search engine* seperti Google Scholar dan PubMed dalam lingkup nasional dan internasional dengan kata kunci *Solanum nigrum L. as antiinflammatory agent*.

2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Literatur yang dipilih adalah artikel yang membahas potensi tanaman leunca sebagai agen antiinflamasi dalam bentuk studi *in vitro* dan *in vivo*. Adapun artikel yang akan dikaji harus memenuhi kriteria inklusi: (1) mencatumkan bagian tanaman yang dipakai dan preparasinya (2) menginvestigasi potensi bagian tanaman sebagai antiinflamasi. Literatur yang masuk ke dalam

kriteria eksklusi antara lain berupa *review*, prosiding, disertasi, tidak berbahasa Inggris dan Indonesia, serta artikel yang membahas diluar topik kajian kriteria inklusi.

2.3. Ekstrasi Data dan Penarikan Kesimpulan

Literatur yang telah dikumpulkan kemudian dilakukan skrining kriteria inklusi dan dilakukan penarikan kesimpulan sesuai dengan rumusan masalah. Kemudian disusun dan dianalisis dalam bentuk tabel.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil dari studi literatur didapat data penelitian yang dapat digunakan sebagai referensi. Ditemukan beberapa uji farmakologi yang mendukung bahwa tanaman leunca mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi dengan uji *in vitro* dan *in vivo*. Hasil penelusuran mekanisme kerja tanaman leunca sebagai antiinflamasi dapat dilihat pada Tabel 1. Tanaman leunca memiliki beberapa senyawa yang terkandung didalamnya. Komponen senyawa fitokimia tanaman leunca terdiri dari flavonoid, saponin, glikosida, fitosterol, steroidal, dan alkaloid. Terdapat juga solanigrasides yang termasuk kedalam golongan steroidal saponin, Solanine A yang termasuk ke golongan senyawa steroidal alkaloid, dan beberapa senyawa steroidal glikosida yang memiliki aktivitas antiinflamasi [9]–[12]. Umumnya aktivitas antiinflamasi berkaitan dengan aktivitas senyawa fitokimia dalam tanaman dalam menghambat pembentukan edema dan granuloma akibat adanya mediator-mediator proinflamasi NO, IL-6, IL-1 β , iNOS, COX-2, TNF- α , CXCL9, dan PGE2. Hal ini juga berkaitan dengan mekanisme kerja dari tanaman leunca.

Metode yang paling populer dalam pengujian efek antiinflamasi adalah dengan metode edema dengan induksi karagenan. Pada beberapa penelitian, ekstrak tanaman leunca dapat mengurangi volume edema. Pengujian metode volume edema kaki yang diinduksi karagenan 1% menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun leunca, ekstrak etanol 70% herba leunca, dan ekstrak metanol buah leunca memiliki aktivitas dalam menghambat volume edema kaki pada tikus uji. Ekstrak etanol 70% daun leunca pada dosis 250; 350; 450; mg/kg memiliki masing-masing presentase inhibisi sebesar 18,6%; 31,87%; 12,075%. Hasil ini menunjukkan bahwa pada dosis 250 mg/kg ekstrak etanol 70% daun leunca telah memiliki aktivitas antiinflamasi mendekati natrium diklofenak 13,5 mg/Kg yang sebesar 33,31% [13]. Ekstrak etanol 70% herba leunca pada dosis 100mg/kg memiliki aktivitas presentase inhibisi sebesar 40.36% dan 200mg/kg aktivitas presentase inhibisi sebesar 68.46%, Meskipun pada dosis 200 mg/kg memiliki aktivitas paling tinggi, namun pada dosis tersebut dapat menyebabkan nekrosis pada saluran cerna tikus [14]. Pada ekstrak metanol buah leunca menunjukkan bahwa pada dosis 375 mg/kg dapat memberikan persen inhibisi sebesar 23,45% [15].

Model aktivitas inflamasi lainnya seperti induksi CFA, 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate, dan *cotton pellet* menunjukkan bahwa ekstrak tanaman leunca berpotensi dalam menurunkan volume edema. Pada model aktivitas inflamasi pada tikus yang diinduksi 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate digunakan ekstrak air dan etanol 80% dari buah leunca sebagai sampel uji. Hasil pengujian menunjukkan bahwa pada dosis ekstrak air dan etanol 250 mg/mL terjadi pengurangan volume edema telinga pada volume masing-masing yaitu $0,57 \pm 0,09$ dan

Tabel 1. Rangkuman Dari Bagain Tanaman Leunca, Senyawa Aktif, Dan Mekanismenya Sebagai Antiinflamasi

Sampel Uji	Desain Percobaan dan Perlakuan	Dosis	Prediksi senyawa bioaktif	Hasil dan Mekanisme Aksi	Ref.
Ekstrak etanol 70% daun leunca	<i>In vivo</i> : Diinduksikan obat uji kemudian diinduksi karagenan 1% secara subplantar sehingga menimbulkan edema kaki. Lalu diukur volume edema dan dihitung persen inhibisi	250; 350; dan 450 mg/kg/BB		Pengurangan volume edema dengan pada kaki tikus	[13]
Hasil isolasi senyawa steroidal saponin dari ekstrak metanol 70% buah leunca melalui subfraksinasi serta pemisahan semipreparatif HPLC	<i>In vitro</i> : Makrofag <i>cell line</i> RAW 264.7 diinduksi dengan lipopolisakarida untuk menginduksi pembentukan <i>nitric oxide</i> (NO), IL-6, dan IL-1 β . Kemudian ditambahkan senyawa hasil isolasi kemudian dihitung IC ₅₀ untuk inhibisi NO dengan metode MTT dan persen konsentrasi IL-6 dan IL-1 β menggunakan ELISA	- IC ₅₀ untuk inhibisi NO 9,7-48,5 μ M - Konsentrasi untuk inhibisi IL-6, dan IL-1 β 12,5 dan 25 μ M	Solanigrosides Y1–Y9	Menginhibisi produksi NO, IL-6, dan IL-1 β .	[12]
Ekstrak etanol 70% herba leunca	<i>In vivo</i> : Tikus diinduksikan karagenan 1% untuk menginduksi edema kaki. Kemudian induksikan ekstrak uji dan kontrol positif. Lalu diukur volume edema dan dihitung persen inhibisi.	100 dan 200 mg/kg		Pengurangan volume edema dengan pada kaki tikus	[14]

<p>Ekstrak air dan etanol 80% dari buah leunca</p>	<p><i>In vitro</i>: Makrofag <i>cell line</i> RAW 264.7 diinduksi dengan lipopolisakarida untuk menginduksi pembentukan <i>nitric oxide</i> (NO). Kemudian ditambahkan ekstrak sebagai perlakuan. <i>In vivo</i>: Diinduksikan 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate dua kali dalam interval 24 jam untuk menginduksi edema telinga. Kemudian induksikan ekstrak uji dan kontrol positif. Diukur volume edema telinga.</p>	<p>- <i>In vitro</i>: 0,125; 0,250; 0,500; dan 1 mg/mL. - <i>In vivo</i>: 250 mg/mL</p>	<p>Alkaloid dan flavonoid</p>	<p>Menginhibisi produksi NO serta pengurangan volume edema telinga</p>	<p>[16]</p>
<p>Ekstrak etanol daun leunca</p>	<p><i>In vivo</i>: Tikus diinduksikan Complete Freund's adjuvant (CFA) 0,1 ml untuk menginduksi edema kaki. Kemudian induksikan ekstrak uji dan kontrol positif. Diukur volume edema kaki. Kemudian diambil darah tikus dan dihitung persen konsentrasi mediator proinflamasi menggunakan ELISA</p>	<p>100 dan 200mg/kg</p>	<p>Phytosterol, steroidal saponin, alkaloid dan</p>	<p>Pengurangan volume edema dengan pada kaki tikus dan menginhibisi IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, dan PGE2</p>	<p>[17]</p>
<p>Ekstrak metanol buah leunca</p>	<p><i>In vivo</i>: Tikus diinduksikan karagenan 1% untuk menginduksi edema kaki. Kemudian induksikan ekstrak uji dan kontrol positif. Lalu diukur volume edema dan dihitung persen inhibisi</p>	<p>125; 250; 375 mg/kg</p>	<p>Flavonoid</p>	<p>Pengurangan volume edema dengan pada kaki tikus</p>	<p>[15]</p>

<p>Hasil isolasi senyawa steroid al glikosida dari ekstrak metanol 70% buah leunca melalui pemisahan RP-HPLC</p>	<p><i>In vitro</i>: Makrofag <i>cell line</i> RAW 264.7 diinduksi dengan lipopolisakarida untuk menginduksi pembentukan <i>nitric oxide</i> (NO). Kemudian ditambahkan senyawa hasil isolasi kemudian dihitung IC₅₀ untuk inhibisi NO dengan metode MTT</p>	<p>IC₅₀ untuk inhibisi NO: 11,33-49,35 mM</p>	<p>Steroid al glikosida</p>	<p>Menginhibisi produksi NO</p>	<p>[10]</p>
<p>Ekstrak etanol 80% dan air bunga leunca</p>	<p><i>In vivo</i>: Tikus yang telah diimplankan <i>cotton pellet</i> secara subkutan pada bagian aksila diinduksi senyawa uji dan kontrol setiap hari.</p>	<p>200 mg/mg dan 300 mg/kg selama 7 hari</p>	<p>Flavonoid</p>	<p>Penurunan berat jaringan granuloma</p>	<p>[18]</p>
<p>Hasil isolasi senyawa steroid al alkaloid dari ekstrak metanol buah leunca melalui pemisahan RP-HPLC</p>	<p><i>In vitro</i>: Makrofag <i>cell line</i> RAW 264.7 diinduksi dengan lipopolisakarida dan interferon-γ. Kemudian ditambahkan senyawa hasil isolasi dan diinkubasi 24 jam. Kemudian dihitung konsentrasi NO dan PGE2. Kemudian RAW 264.7 dilakukan RT-PCR dengan <i>primer</i> TNF-α, IL-1β, IL-6, iNOS, COX-2, dan CXCL9 <i>In vivo</i>: Tikus diinduksikan karagenan 1% untuk menginduksi edema kaki serta xylen untuk edema telinga. Kemudian induksikan ekstrak uji dan kontrol positif. Lalu diukur volume edema dan dihitung persen inhibisi</p>	<p>- <i>In vitro</i>: 0.5 - 20 μM - <i>In vivo</i>: 5 mg/kg selama 5 hari</p>	<p>Solanine A</p>	<p>Menginhibisi produksi iNOS, COX-2, TNF-α, IL-1β, IL-6, dan CXCL9, PGE2 dan NO</p>	<p>[11]</p>

0,52±0,05 mg/mm². Jika dibandingkan dengan kontrol yaitu indometasin dengan volume edema yaitu 0,61±0,02 mg/mm², hal ini menunjukkan bahwa ekstrak buah leunca memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih baik [16]. Pada model tikus inflamasi yang diinduksi CFA, digunakan ekstrak etanol daun leunca 100 dan 200 mg/kg sebagai subjek uji. Hasil menunjukkan bahwa kedua dosis tersebut dapat menyebabkan penurunan volume edema yang signifikan, bahkan pada dosis 200 mg/kg tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kontrol metotreksat [17]. Pada model pengujian inflamasi menggunakan *cotton pellet*, ekstrak etanol 80% dan air bunga leunca digunakan sebagai subjek uji. Pada hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kedua ekstrak tersebut dengan dosis 200 dan 300 mg/kg dapat menghambat secara signifikan pembentukan granuloma akibat inflamasi dari *cotton pellet* dengan masing-masing persen inhibisi ekstrak etanol dosis 200 dan 300 mg/kg yaitu 28,41±8,07% dan 37,54±9,39% serta untuk ekstrak air 200 dan 300 mg/kg masing-masing yaitu 40,63±5,27% dan 39,02±3,84% [18].

Hal ini disebabkan karena senyawa aktif tanaman leunca antara lain fitosterol, flavonoid, dan alkaloid. Pada senyawa flavonoid, efek antiinflamasi terjadi karena dapat menghambat metabolisme asam arakidonat yang berperan dalam pembentukan menghambat pembentukan COX, prostaglandin, lipoksigenase, menghambat penumpukan leukosit, menghambat degranulasi neutrofil, dan menghambat pelepasan histamin [19]. Pelepasan histamin akan terhambat karena flavonoid menyebabkan penghambatan pelepasan histamin dari sel mast. Flavonoid juga akan menghambat enzim COX yang akan menghambat pembentukan leukosit dan menyebabkan menurunnya respon tubuh terhadap inflamasi. Selain itu, penghambatan degranulasi neutrofil disebabkan karena flavonoid akan mengurangi pelepasan asam arakidonat [20]. Senyawa fitosterol berkaitan dengan aktivitas antioksidannya. Senyawa ini dapat digunakan sebagai inhibitor pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Pembentukan ROS berlebihan akan memicu terbentuknya mediator proinflamasi antara lain iNOS dan COX-2 [21]. Alkaloid dapat berperan sebagai antiinflamasi karena dapat menghambat ekspresi dari beberapa mediator proinflamasi seperti sitokin, mediator lipid, dan histamin [22].

Model penelitian untuk menguji efek antiinflamasi tidak hanya dapat dilakukan secara *in vivo*, namun juga dapat dilakukan secara *in vitro* menggunakan makrofag *cell line* RAW 264.7 diinduksi dengan lipopolisakarida. Pada sampel yang digunakan yaitu Ekstrak air dan etanol 80% dari buah serta herba leunca dengan konsentrasi 0,125; 0,250; 0,500; dan 1 mg/mL menunjukkan bahwa terdapat pengurangan produksi *nitric oxide* (NO) baik pada ekstrak etanol maupun ekstrak air. Pada ekstrak etanol menunjukkan penurunan masing-masing menjadi 4,1; 16,1; 61,0; dan 79,8% sedangkan pada kelompok yang diberi ekstrak buah air produksi NO menurun masing-masing menjadi 35,6; 32,8; 40,8; dan 76,0% [16]. Selain menggunakan ekstrak, terdapat juga penelitian yang menggunakan senyawa hasil isolasi dari tanaman leunca. Senyawa steroidal saponin hasil isolasi dari buah leunca yaitu solanigrósides Y1–Y9 menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki peranan dalam menurunkan NO dengan IC₅₀ pada rentang 9,7–48,5 µM dengan yang terbaik adalah solanigrósides Y1. Selain itu, senyawa steroidal saponin juga dapat menurunkan persentase IL-6 dan IL-1β yang merupakan bagian dari mediator proinflamasi [12]. Hal serupa juga terjadi pada senyawa hasil isolasi berupa senyawa steroidal glikosida

dengan mekanisme menurunkan NO yang memiliki IC_{50} diantara $11,33 \pm 2,96$ dan $63,66 \pm 4,24$ mM dengan yang tertinggi adalah senyawa (25R)-26-O-b-D-glucopyranosyl-cholest-5(6)-en-3b,26-diol-16,22-dione-3-O-a-L-rhamnopyranosyl-(1/2)-[a-L-rhamnopyranosyl-(1/4)]-b-D-glucopyranoside [10]. Selain itu terdapat pula senyawa steroidal alkaloid berupa Solanine A hasil isolasi yang juga memiliki aktivitas antiinflamasi yang menghambat beberapa jalur pensinyalan antara lain NF- κ B, ERK1/2, Akt and STAT1 serta menghambat produksi mediator proinflamasi antara lain iNOS, COX-2, TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan CXCL9, PGE2 dan NO [11].

4. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tanaman leunca memiliki potensi digunakan sebagai antiinflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa bagian tanaman seperti daun, buah, hingga herba tanaman memiliki senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, glikosida, fitosterol, steroidal, dan alkaloid mendukung dalam mekanismenya sebagai antiinflamasi. Mekanisme yang tanaman leunca dalam mengatasi inflamasi adalah dengan cara menghambat pembentukan mediator proinflamasi antara lain proinflamasi NO, IL-6, IL-1 β , iNOS, COX-2, TNF- α , CXCL9, dan PGE2. Namun, penelitian yang ada saat ini hanya terbatas pada penelitian pada sel dan pada hewan. Menyadari akan potensi yang tersimpan pada tanaman leunca, maka penelitian lebih lanjut perlu dilakukan, utamanya *human clinical trial* untuk mengklarifikasi efektivitas tanaman ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu serta memberi dukungan dalam penyusunan dan penulisan artikel ini sehingga dapat menyelesaikan dengan baik. Tentunya, artikel ini masih jauh dari kata sempurna, dengan demikian adanya masukan dan kritik dari pembaca akan sangat kami apresiasi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] H. Hidayah, B. A. Sinangling, I. Mulyawan, and T. Kholisoh, "Aktivitas Kandungan Flavonoid Jamun (*Syzygium cumini*) Sebagai Senyawa Anti Inflamasi," *INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research*, vol. 3, no. 2, pp. 10790–10796, 2023.
- [2] E. Emelda, R. Nugraeni, and K. Damayanti, "Review: Exploration of Indonesian Herbal Plants for Anti Inflammatory," *INPHARMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, vol. 6, no. 2, p. 58, 2023, doi: 10.21927/inpharmed.v6i2.1938.
- [3] Y. Bare, A. D. Kuki, A. H. Rophi, G. C. Krisnamurti, M. R. W. G. Lorenza, and D. R. T. Sari, "Prediksi Asam Kuinat Sebagai Anti-Inflamasi Terhadap COX-2 Secara Virtual," *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, vol. 4, no. September, pp. 124–129, 2019, doi: 10.24002/biota.v4i3.2516.
- [4] R. Ghosh, A. Alajbegovic, and A. V. Gomes, "NSAIDs and cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2015, no. Table 1, 2015, doi: 10.1155/2015/536962.
- [5] J. L. Goldstein and B. Cryer, "Gastrointestinal injury associated with NSAID use: A case

- study and review of risk factors and preventative strategies,” *Drug, Healthcare and Patient Safety*, vol. 7, pp. 31–41, 2014, doi: 10.2147/DHPS.S71976.
- [6] S. Bindu, S. Mazumder, and U. Bandyopadhyay, “Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 180, no. April, 2020, doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- [7] A. Fauziah, S. K. Sudirga, and N. M. S. Parwanayoni, “Uji Antioksidan Ekstrak Daun Tanaman Leunca (*Solanum nigrum* L.),” *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*, vol. 8, no. 1, p. 28, 2021, doi: 10.24843/metamorfosa.2021.v08.i01.p03.
- [8] A. Rakha *et al.*, “Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids: A review,” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 156, p. 113945, 2022, doi: 10.1016/j.biopha.2022.113945.
- [9] X. Chen *et al.*, “*Solanum nigrum* Linn.: An Insight into Current Research on Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology,” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 13, no. August, pp. 1–32, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.918071.
- [10] L. Xiang, Y. Wang, X. Yi, and X. He, “Anti-inflammatory steroidal glycosides from the berries of *Solanum nigrum* L. (European black nightshade),” *Phytochemistry*, vol. 148, pp. 87–96, 2018, doi: 10.1016/j.phytochem.2018.01.019.
- [11] L. Zhao *et al.*, “Steroidal alkaloid solanine A from *Solanum nigrum* Linn. exhibits anti-inflammatory activity in lipopolysaccharide/interferon γ -activated murine macrophages and animal models of inflammation,” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 105, no. June, pp. 606–615, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.019.
- [12] Y. Wang, L. Xiang, X. Yi, and X. He, “Potential Anti-inflammatory Steroidal Saponins from the Berries of *Solanum nigrum* L. (European Black Nightshade),” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 65, no. 21, pp. 4262–4272, 2017, doi: 10.1021/acs.jafc.7b00985.
- [13] R. Rabima and I. Sirait, “Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Leunca (*Solanum Nigrum* Linn) Terhadap Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* Linn),” *Majalah Farmasetika.*, vol. 4, no. Suppl 1, pp. 220–224, 2020, doi: 10.24198/mfarmasetika.v4i0.25885.
- [14] A. Aryaa and A. H. Viswanathswamy, “Effect of *Solanum nigrum* Linn on Acute and Sub-Acute Models of Inflammation,” *Journal of Young Pharmacists*, vol. 9, no. 4, pp. 566–570, 2017, doi: 10.5530/jyp.2017.
- [15] V. Ravi, T. S. M. Saleem, S. S. Patel, J. Raamamurthy, and K. Gauthaman, “Anti-inflammatory effect of methanolic extract of *Solanum nigrum* Linn Berries,” *International Journal of Applied Research in Natural Products*, vol. 2, no. 2, pp. 33–36, 2009.
- [16] Y. Yeom, M. A. Kim, J. Kim, and C. Lee, “Anti-inflammatory effects of the extract of *Solanum nigrum* L. on an acute ear edema mouse model,” *Materials Technology*, vol. 00, no. 00, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1080/10667857.2019.1638671.
- [17] H. Rasheed and A. Ali, “Antiarthritic and anti-inflammatory activity of *Solanum nigrum* leaves extract on CFA- induced arthritic rat model 1 . Haroon Antiarthritic and anti-inflammatory activity of *Solanum ...*,” *Journal of Xi’an Shiyou University, Natural Science*

Edition, vol. 18, no. 11, 2022.

- [18] C. Oliver, “Anti-inflammatory activity of the flower extracts of *Solanum nigrum* in Rats,” *Hygeia.J.D.Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 59–62, 2012, [Online]. Available: <http://www.researcherid.com/rid/C-3366-2012>.
- [19] S. J. Maleki, J. F. Crespo, and B. Cabanillas, “Anti-inflammatory effects of flavonoids,” *Food Chemistry*, vol. 299, no. July, 2019, doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125124.
- [20] S. C. Tasya and P. M. Kustiawan, “Bioactivity of Purple Sweet Potato (*Ipomea batatas*) as Anti Inflammatory Agent : Review,” *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, vol. 5, no. 1, pp. 91–100, 2023, doi: <https://doi.org/10.37311/jsscr.v5i1.14240>.
- [21] S. I. Sohn *et al.*, “Phytosterols in seaweeds: An overview on biosynthesis to biomedical applications,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 23, 2021, doi: 10.3390/ijms222312691.
- [22] C. R. M. Souza, W. P. Bezerra, and J. T. Souto, “Marine alkaloids with anti-inflammatory activity: Current knowledge and future perspectives,” *Marine Drugs*, vol. 18, no. 3, 2020, doi: 10.3390/md18030147.