

PENGUJIAN EFEKTIVITAS EKSTRAK *CAPSICUM ANNUUM* SEBAGAI ANTI INFLAMASI PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI CCL4

Aldian Mulyanto Lokaria¹, Berliana Islamiyarti
Hydra¹, Zelly Dia Rofinda²

¹ Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Andalas, Padang

² Bagian Parasitologi Klinik, Fakultas Kedokteran,
Universitas Andalas/ RSUP DR. M. Djamil, Padang

ABSTRAK

Pendahuluan: Inflamasi memiliki peran besar dalam patogenesis beragam penyakit. Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) menjadi terapi yang sering diterapkan, namun penggunaan OAINS dapat menyebabkan masalah gastrointestinal dan efek samping lain. Capsaicin pada ekstrak cabai merah (*Capsicum annuum*) memiliki efek anti inflamasi dan sebagai kandidat pengganti OAINS.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *pre and post test* untuk menghitung jenis leukosit dan desain *post test only* untuk menghitung jumlah leukosit dan laju endap darah (LED). Keempat kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan yang masing-masing berisi 5 sampel tikus wistar diinduksi CCl₄ 2% 0,5 ml/hari selama 30 hari. Pasca induksi sampel diberikan perlakuan selama 14 hari berupa diet standar *ad libitum* (kontrol negatif), asetosal; asetaminofen; ibuprofen; dan asam mefenamat (kontrol positif), serta ekstrak *C. annuum* 2% (kelompok perlakuan).

Hasil: Hitung jenis leukosit kelompok ekstrak *C. annuum* 2% menunjukkan penurunan limfosit ($p < 0,001$) dibandingkan sebelum perlakuan. Sementara hitung jumlah leukosit dan LED kelompok ekstrak *C. annuum* 2% menunjukkan hasil yang lebih kecil, yaitu 5020 ± 2071 ($p = 0,209$) dan $2,00 \pm 1,26$ ($p = 0,174$) dibandingkan kelompok OAINS.

Simpulan: Ekstrak *C. annuum* 5% mampu menurunkan proporsi limfosit secara bermakna, namun menurunkan jumlah leukosit dan LED secara tidak bermakna.

Kata kunci: Anti Inflamasi, *Capsicum annuum*, Capsaicin, OAINS

ABSTRACT

Background: Inflammation has a major role in the pathogenesis of various diseases. Non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) being the most often used drug in community, but prolonged use NSAIDs can cause digestive problems and other side effects. Capsaicin from red chilli (*Capsicum annuum*) extract have anti-inflammatory effects and as a replacement candidate of NSAIDs.

Methods: This research is an experimental research with *pre and post test* design for differential count and *post test only* design to leukocytes count and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The four positive control groups and treatment group contains 5 samples of wistar rat for each group induced by CCl₄ 2% 0,5 ml/day for 30 days. After induction, the samples were given treatment for 14 days with *ad libitum* standard diet (negative control); aspirin; acetaminophen; ibuprofen; mefenamic acid (positive control), and extracts of *C. annuum* 2% (treatment group).



Results: The differential count from extracts of *C. annuum* 2% group showed a decrease in lymphocytes ($p < 0,001$) than before treatment. While the results of leukocytes count and ESR from *C. annuum* extract 2% group showed smaller results, ie 5.020 ± 2.071 ($p = 0,209$) and $2,00 \pm 1,26$ ($p = 0,174$) compared to the NSAIDs groups.

Conclusion: Extract of *C. annuum* 2% were able to decrease the proportion of lymphocytes significantly, but the reduced of leukocytes count and ESR insignificantly.

Keywords: Anti Inflammatory, *Capsicum annuum*, Capsaicin, NSAIDs

1. PENDAHULUAN

Inflamasi adalah suatu proses peradangan terhadap adanya benda asing, invasi mikroorganisme, trauma, mediator atau bahan kimia, faktor fisik maupun alergi.^[1] Pada inflamasi dapat terjadi stres oksidatif yang merupakan hasil adanya ketidakseimbangan antara prooksidan (*Reactive Oxygen Species*) dan antioksidan.^[2] Inflamasi dan stres oksidatif memiliki peran penting dalam perkembangan beragam jenis penyakit, seperti keganasan, artritis reumatoid, asma, diabetes, kelainan kardiovaskular termasuk aterosklerosis, alzheimer serta beragam penyakit degeneratif. Dimana penyakit-penyakit tersebut menunjukkan prevalensi yang tinggi di dunia.^{[3],[4],[5]}

Beragam terapi dapat digunakan untuk mengatasi terjadinya inflamasi dan komplikasi yang menyertainya. Salah satu yang paling banyak diterapkan hingga sekarang adalah penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS), namun adanya efek samping yang merugikan pada penggunaan jangka panjang seperti masalah gastrointestinal menuntut adanya pengembangan terapi baru yang lebih aman.^[6] Sejak beberapa tahun terakhir, terdapat peningkatan minat dalam bidang potensi kesehatan yang didapat dari tanaman. Sebagian tanaman tersebut tidak hanya memiliki efek tunggal sebagai anti inflamasi, tetapi juga antioksidan dan efek lain untuk melawan beragam proses patologis di dalam tubuh.^[5]

Genus *Capsicum* meliputi lebih dari 200 varietas tanaman, dan memiliki buah yang beragam baik dari segi ukuran, bentuk, warna, rasa, hingga kepedasan.^{[3],[4]} *Capsicum* telah lama dikenal karena memiliki potensi untuk menurunkan respon imun tubuh, bekerja sebagai anti inflamasi, antioksidan, menurunkan tekanan darah dan glukosa darah, serta sebagai terapi pada iritasi

saluran pencernaan, kolik, diare, asma, keram, osteoarthritis, neuropati diabetes, artritis reumatoid, nyeri pasca operasi, psoriasis, ruam kulit, gigitan binatang, dan luka.^{[4],[7],[8],[9]} Meskipun demikian belum banyak manfaat *Capsicum* yang telah berhasil dipublikasikan.^[8]

Terdapat lima spesies utama tanaman *Capsicum* di seluruh dunia, yaitu *C. baccatum*, *C. chinense*, *C. pubescens*, *C. frutescens* dan *C. annuum*.^{[9],[10]} Sedangkan di Indonesia hanya terdapat dua diantaranya, yaitu *C. annuum* (cabai merah) dan *C. frutescens* (cabai rawit), dimana *C. annuum* menjadi jenis yang memiliki varietas paling banyak dan persebaran paling luas. Pada setiap spesies *Capsicum* juga memiliki beragam komponen fitokimia yang berperan dalam memproteksi dan mencegah timbulnya penyakit.^[11] Dimana komponen fitokimia utama yang terdapat pada *Capsicum* adalah senyawa fenol, carotenoid, dan capsaicinoid.^[10]

Capsaicin adalah capsaicinoid utama dan memiliki kadar paling besar pada *Capsicum*. Capsaicin memiliki efek anti analgesik, anti nosiseptor, dan anti inflamasi.^{[5],[10]} Bersama senyawa fenol dan carotenoid, capsaicin juga memiliki efek sebagai antioksidan.^{[11],[12],[13]} Meskipun sudah banyak manfaatnya yang dikeahui, penggunaan *Capsicum* atau capsaicin masih terbatas sebagai analgesik. Dimana capsaicin dapat berikatan dengan reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) pada nosiseptor dan menurunkan sensasi nyeri secara spesifik.^{[8],[14]}

Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas *Capsicum* sebagai sumber alternatif terapi anti inflamasi di masa mendatang. Dipilih *Capsicum annuum*, karena sebagai jenis *Capsicum* yang mudah ditemukan di Indonesia. Sedangkan parameter inflamasi yang akan dinilai berdasarkan hitung jenis



leukosit, hitung jumlah leukosit, dan laju endap darah (LED).

2. METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik eksperimental dengan desain penelitian *pre and post test design* untuk hitung jenis, dan *post test design only* untuk hitung jumlah dan LED. Penelitian dilaksanakan di lab. Biota Sumatera untuk pembuatan ekstrak *Capsicum annum*, laboratorium hewan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk aklimatisasi hingga perlakuan, dan laboratorium sentral Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk pengukuran hitung jenis, hitung jumlah, dan LED.

Sampel berupa tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang jumlah minimal dihitung dengan menggunakan rumus Federer $(t-1)(n-1) \geq 15$, dimana t menyatakan jumlah kelompok dan n menyatakan jumlah sampel setiap kelompok.^[15] Sampel dibagi dalam 6 kelompok, dimana pada setiap kelompok terdapat 5 ekor tikus wistar, atau jumlah sampel total sebanyak 30 ekor tikus wistar. Tikus diaklimatisasi dahulu selama 1 minggu sebelum diberikan induksi dan perlakuan.

Ekstrak *Capsicum annum* berasal dari 10 Kg cabai merah yang dipisahkan antara biji dengan daging buahnya. Dimana simplisia berupa biji cabai kering yang sudah dihaluskan dan kemudian dimaserasi selama 3 hari dengan perbandingan simplisia (dalam gram) dengan jumlah pelarut (dalam ml) adalah 1:8. Maserasi dilakukan sebanyak 2 kali dan hasil maserasi didestilasi dan diekstraksi dengan *rotary evaporator* untuk membentuk ekstrak *Capsicum annum*.^[16] Ekstrak *Capsicum annum* kemudian dilarutkan di *aquades* untuk membentuk larutan ekstrak *Capsicum annum* dengan konsentrasi 2%.

Pada keempat kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan yang sudah diaklimatisasi, kemudian diinduksi inflamasi dengan larutan CCl_4 dengan konsentrasi 2% yang sebelumnya telah dilarutkan dalam minyak kelapa. CCl_4 2% diberikan secara per oral dengan dosis 0,5 ml larutan CCl_4 2%/ekor/hari selama 30 hari. Selama tahap induksi, berat badan (BB) sampel terus dimonitoring untuk mengevaluasi adanya penurunan

berat badan yang berarti. Sementara pada kelompok kontrol negatif tidak diberikan induksi inflamasi.

Setelah tahap induksi, setiap sampel dari keenam kelompok diambil darahnya sebanyak 0,5 ml/ekor untuk dilakukan pemeriksaan awal (*pre test*) hitung jenis leukosit dengan pewarnaan giemsa. Keenam kelompok selanjutnya diberikan perlakuan yang berbeda. Pada kelompok kontrol negatif diberikan perlakuan berupa diet standar *ad libitum* selama 14 hari. Pada kelompok perlakuan diberikan larutan ekstrak *Capsicum annum* 2% secara oral dengan dosis 0,1 ml/ekor/hari selama 14 hari. Sedangkan pada keempat kelompok kontrol positif diberikan OAINS, yaitu asetosal 40mg/kg BB/hari, asetaminofen 62,5 mg/kg BB/hari, ibuprofen 100 mg/kg BB/hari, dan asam mefenamat 500 mg/kg BB/hari selama 14 hari dengan menggunakan sonde oral.

Setelah tahap perlakuan, sampel didekapitasi untuk diambil darah dari intrakoroner sebanyak 5 ml. Kemudian dilakukan pemeriksaan ulang hitung jenis leukosit dengan metode yang sama, pemeriksaan hitung jumlah leukosit dengan metode kamar hitung *Improved Neubauer*, serta LED dengan metode *Westergreen*. Kelompok yang berhasil menurunkan hitung jumlah leukosit, menormalkan distribusi jenis leukosit, dan menurunkan nilai LED menunjukkan potensinya sebagai anti inflamasi.

3. HASIL PENELITIAN

Dari 10 kg cabai merah dapat dihasilkan 470 gram simplisia berupa biji cabai merah yang telah dikeringkan dan dihaluskan. Hasil ekstraksi didapatkan 17,4 ml ekstrak *Capsicum annum*. Persentase kadar zat aktif pada cabai merah dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Evaluasi Ekstraksi Biji Cabai

Berat biji cabai halus (gr)	Volume ekstrak biji Cabai (ml)	Persentase kadar zat aktif ml/mg (%)
470	17,4	3,70

Pasca induksi inflamasi dan pemberian perlakuan didapatkan hasil distribusi jenis leukosit seperti pada tabel 2. Hasil distribusi jenis leukosit pasca induksi inflamasi (*pre test*) didapatkan



shift to the right pada keenam kelompok, dimana limfosit menjadi jenis leukosit yang paling mendominasi dan memiliki proporsi di atas normal.

Pasca perlakuan (*post test*) terjadi perubahan distribusi jenis leukosit, dimana penurunan proporsi limfosit ke arah normal terjadi pada kelompok ekstrak *Capsicum annuum* dan keempat kelompok kontrol positif yang diberikan terapi OAINS. Pada kelompok ekstrak *Capsicum annuum* terjadi penurunan proporsi limfosit terbesar dibandingkan keempat kelompok kontrol lain, yaitu dari awalnya $92,20\% \pm 0,55\%$ ke $72,00\% \pm 4,85\%$.

Tabel 2 menunjukkan kelompok ekstrak *Capsicum annuum* menjadi kelompok yang paling baik dalam menurunkan limfosit sebagai komponen sel leukosit utama pada sampel (*Rattus norvegicus*). Hal ini menandakan potensi dari ekstrak *Capsicum annuum* yang jauh lebih baik dalam menghambat migrasi limfosit bila dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS.

Sedangkan kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan anti inflamasi, terjadi peningkatan limfosit dan proporsi limfosit yang bermakna di atas normal.

Berdasarkan hasil analisis data menggunakan *paired T-test* didapatkan hasil yang signifikan ($P \text{ value} < 0,05$) pada perubahan hasil hitung jenis neutrofil segmen ($P=0,048$), limfosit ($P<0,001$), dan monosit ($P=0,002$) di kelompok ekstrak *Capsicum annuum* pada sebelum dan sesudah pemberian perlakuan.

Sedangkan berdasarkan analisis data terhadap perbedaan hasil distribusi jenis leukosit pasca perlakuan (*post test*) menggunakan *One way ANOVA* pada keenam kelompok, perbedaan hasil yang signifikan terjadi pada jumlah neutrofil batang ($P=0,024$), neutrofil segmen ($P=0,024$), dan limfosit ($P=0,009$). Sementara hasil yang tidak signifikan terdapat pada jumlah basofil ($P=0,219$), eosinofil ($P=0,226$), dan monosit ($P=0,136$).



Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Hitung Jenis Leukosit (Persen)

Jenis leukosit		Kontrol	Aspilet	Para-setamol	Ibu-profen	Asam mefenamat	<i>Capsicum annum</i>
Basofil	<i>Pre test</i>	0,60 (±0,55)	0,00 (±0,00)	0,20 (±0,45)	0,40 (±0,55)	0,60 (±1,34)	0,00 (±0,00)
	<i>Post test</i>	0,00 (±0,00)	1,20 (±1,64)	0,00 (±0,00)	1,71 (±0,89)	0,00 (±0,00)	0,20 (±0,45)
	<i>P</i>	0,070	0,178	0,347	0,621	0,347	0,374
Eosinofil	<i>Pre test</i>	1,80 (±1,10)	0,20 (±0,45)	1,40 (±0,55)	0,40 (±0,55)	1,40 (±2,60)	0,60 (±0,89)
	<i>Post test</i>	1,20 (±1,64)	0,80 (±0,84)	0,00 (±0,00)	0,40 (±0,89)	1,20 (±1,64)	0,20 (±0,45)
	<i>P</i>	0,501	0,070	0,157	1,000	0,910	0,477
Neutrofil Batang	<i>Pre test</i>	3,80 (±2,28)	1,20 (±1,10)	2,00 (±1,45)	3,00 (±2,55)	3,60 (±4,16)	1,20 (±1,64)
	<i>Post test</i>	0,40 (±0,55)	1,20 (±1,30)	0,80 (±0,84)	2,00 (±1,22)	3,40 (±2,30)	2,60 (±1,67)
	<i>P</i>	0,048	1,000	0,330	0,473	0,943	0,338
Neutrofil Segmen	<i>Pre test</i>	26,80 (±7,4)	12,40 (±4,72)	9,00 (±5,10)	11,60 (±4,78)	16,20 (±14,69)	5,60 (±1,95)
	<i>Post test</i>	4,60 (±3,29)	7,60 (±2,88)	3,60 (±2,07)	8,80 (±5,72)	12,00 (±4,58)	11,00 (±5,43)
	<i>P</i>	0,003	0,208	0,139	0,025	0,537	0,048
Limfosit	<i>Pre test</i>	62,60 (±10,46)	83,20 (±6,18)	85,00 (±3,67)	78,60 (±0,55)	76,40 (±15,95)	92,20 (±0,55)
	<i>Post test</i>	88,20 (±6,46)	71,80 (±9,34)	80,40 (±4,83)	76,80 (±6,69)	66,60 (±14,79)	72,00 (±4,85)
	<i>P</i>	0,001	0,008	0,002	0,043	0,149	0,000
Monosit	<i>Pre test</i>	5,80 (±4,32)	3,00 (±1,87)	2,60 (±0,89)	7,60 (±4,50)	2,20 (±2,59)	0,40 (±0,89)
	<i>Post test</i>	5,60 (±2,60)	17,40 (±12,22)	15,20 (±6,76)	11,80 (±1,30)	17,00 (±9,51)	16,00 (±0,55)
	<i>P</i>	0,916	0,076	0,043	0,123	0,390	0,002

Pasca pemberian perlakuan juga dilakukan pemeriksaan terhadap hitung jumlah leukosit dan LED. Berdasarkan hitung jumlah leukosit didapatkan jumlah leukosit kelompok ekstrak *Capsicum annum* menunjukkan nilai yang lebih kecil dari keempat kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS, yaitu 5.020 ± 2.071 sel/ mm^3 . Sedangkan dari perhitungan LED didapatkan hasil yang tidak terlalu berbeda antar kelompok ekstrak *Capsicum annum* dengan keempat kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS seperti pada tabel 3. Meskipun kelompok ekstrak *Capsicum annum* selalu berada pada nilai yang paling rendah dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Hitung Jenis Leukosit dan LED

Kelompok	Hitung Jumlah	LED
Aspilet	7.220 (±3.015)	2,00 (±1,00)
Parasetamol	6.340 (±1.447)	2,60 (±1,34)
Ibuprofen	6.830 (±2.671)	2,20 (±0,84)
Asam mefenamat	5.420 (±2.389)	3,20 (±1,30)
<i>Capsicum annum</i>	5.020 (±2.071)	2,00 (±1,26)
<i>P-value</i>	0,209	0,174

Berdasarkan hasil analisis data terhadap hitung jumlah leukosit dan LED pasca perlakuan menggunakan *One way ANOVA* didapatkan hasil perbedaan yang tidak signifikan pada hitung jumlah leukosit dan LED sebagai parameter inflamasi.



4. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat dilihat adanya potensi anti inflamasi dari ekstrak *Capsicum annuum*. Pada inflamasi sendiri terjadi reaksi berantai yang disebabkan peningkatan mediator atau sitokin pro-inflamasi. Hal ini memicu perubahan permeabilitas vaskuler, udem, hingga migrasi sel-sel peradangan (leukosit). Beberapa jenis tanaman dan komponen di dalamnya seperti polifenol, asam askorbat, dan capsaicinoid memiliki potensi yang besar untuk menghambat terjadinya proses inflamasi tersebut, sehingga menjadi kandidat utama sebagai agen anti inflamasi.^{[8],[17]}

Capsaicin pada *Capsicum* dapat menginaktivasi *nuclear transcription factor kappa-B* (NF- κ B) serta inhibisi produksi beragam mediator inflamasi seperti prostaglandin E-2 (PEG-2), *nitric oxide* (NO), sitokin pro-inflamasi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6). Dimana inhibisi PEG-2 dan NO menyebabkan kebocoran vaskuler serta perubahan permeabilitas vaskuler, sedangkan TNF- α dan IL-1 berperan pada migrasi sel-sel peradangan.^{[18],[19]}

Capsaicin pada *Capsicum* tidak hanya berperan mengikat reseptor TRVP1 yang menyebabkan hambatan transduksi nyeri. Sebagai anti inflamasi, capsaicin juga dapat mengaktifasi jalur TRVP1 yang menyebabkan penurunan sitokin pro-inflamasi dan permeabilitas vaskuler.^{[14],[20]}

Meskipun demikian potensi anti inflamasi dari ekstrak *Capsicum annuum* belum terlihat secara signifikan dalam penelitian ini untuk menurunkan jumlah leukosit dan LED. Hal ini dapat disebabkan penggunaan biji *Capsicum annuum* yang secara umum memiliki kadar flavonoid dan senyawa fenol yang lebih tinggi, sehingga memiliki aktivitas antioksidan yang lebih dominan. Sedangkan capsaicin sebagai senyawa yang diharapkan efek anti inflamasinya dalam penelitian ini lebih banyak berada pada bagian buah *Capsicum* dari pada bagian biji *Capsicum*.^[5]

5. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dan analisis data, dapat disimpulkan terdapat

perubahan distribusi jenis leukosit yang terjadi antara sebelum dan setelah pemberian ekstrak *Capsicum annuum*. Perubahan yang bermakna dari distribusi jenis leukosit terjadi pada neutrofil segmen, limfosit, dan monosit. Jika dibandingkan antara kelompok ekstrak *Capsicum annuum* dengan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif didapatkan perbedaan distribusi jenis leukosit yang signifikan, terutama pada proporsi neutrofil batang, neutrofil segmen, dan limfosit.

Sedangkan berdasarkan hasil hitung jumlah leukosit dan LED, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada keduanya, yaitu diantara kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Capsicum annuum* dan kelompok kontrol positif yang diberikan OAINS. Meskipun demikian hitung jumlah leukosit dan LED pada kelompok yang diberikan ekstrak *Capsicum annuum* menunjukkan hasil yang lebih kecil dari kelompok lain yang diberikan OAINS.

6. SARAN

Peneliti menyerankan penelitian berikutnya untuk menggunakan capsaicin yang sudah terstandarisasi, yaitu hasil isolasi murni dari ekstrak *Capsicum annuum* untuk menghindari pengaruh dari zat metabolit sekunder lainnya. Peneliti juga menyarankan untuk menggunakan parameter lain dalam menilai efek anti inflamasi yang ditimbulkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baratawidjaja KG, dan Rengganis I. *Imunologi Dasar*. Edisi ke-11 ed. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2014.
2. Arifin H, Almahdy A, dan Delvita V. Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Fetus pada Mencit DM. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 12:1 (2007):32-40.
3. Menichini F, Tundis R, Bonesi M, Loizzo MR, Conforti F, *et al*. The Influence of Fruit Ripening on the Phytochemical Content and Biological Activity of *Capsicum chinense Jacq. cv Habanero*. *Food Chemistry*. 114:1 (2009): 553-560.
4. Mueller M., Hobiger S., dan Jungbauer A. Anti-inflammatory activity of



- extracts from fruits, herbs and spices. *Food Chemistry*. 122:1 (2010):987-996.
5. Zimmer AR, Leonardi B, Mirona D, Schapoval E, de Oliveirac JR, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory pro-perties of *Capsicum baccatum*: From traditional use to scientific approach. *Journal of Ethnopharmacology*. 139:1 (2012): 228-233.
 6. Pengurus Besar *Indonesian Rheumatism Association* (PB IRA). Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Tentang Obat Anti Inflamasi Non Steroid. PB IRA; 2014. 22 Oktober 2016. <http://reumatologi.or.id/var/rekomendasi/Rekomendasi_IRA_OAINS_2014.pdf>.
 7. Meghvansi MK, Siddiqui S, Khan MH, Gupta VK, Vairale MG, *et al.* Naga Chilli: a Potential Source of Capsaicinoids with Broadspectrum Ethno pharmacological Applications. *Journal of Ethnopharmacology*. 132: 1 (2010): 1-14.
 8. Spiller F, Alves MK, Vieira SM, Carvalho TA, Leite CE, *et al.* Anti-inflammatory Effects of Red Pepper (*Capsicum baccatum*) on Carrageenan and Antigen Induced Inflammation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 60:1 (2008): 473-478.
 9. Jolayemi AT, dan Ojewole JAO. Comparative anti inflammatory properties of Capsaicin and ethyl Acetate extract of *Capsicum frutescens linn* (Solanaceae) in rats. *African Health Sciences*. 13:2 (2013) : 357-361.
 10. Ortega MH, Moreno AO, Navarro MDH, Cevallos GC, Alvarez LD, *et al.* Antioxidant, Anti-Nociceptive, and Anti-Inflammatory Effects of Carotenoids Extracted from Dried Pepper (*Capsicum annum L.*). *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. (2012): 1-10.
 11. Khabade VK, Lakshmeesh NB, dan Roy S. Comparative Study on Anti oxidant and Anti-Inflammatory Properties of Three Colored Varieties of *Capsicum annum*. *Int. J. Fundamental Applied Sci.* 1:3 (2012) : 51-54
 12. Deepa N, Kaur C, George B, Singh B, dan Kapoor HC. Antioxidant Constituents in Some Sweet Pepper (*Capsicum annum L.*) Genotypes During Maturity. *Food Sci Tech*; 40:1 (2007):121-129.
 13. Singh UP, Suman A, Sharma M, Singh J, Singh A, *et al.* HPLC Analysis of the Phenolic Profiles in Different Parts of Chilli (*Capsicum annum*) and Okra (*Abelmo-schuses culentus L.*) Moench. *The Int J Alternative Med.* 5:2 (2008): 1-6.
 14. López P, Gorzalczany S, Acevedo C, Alonso R, and Ferraro G. Chemical Study and Anti Inflammatory activity of *Capsicum chacoense* and *C. baccatum*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 22:2 (2012): 455-458.
 15. Federer WT. Procedure and Designs Usefull for Screening Material in Selection and Allocation with a Bibliography. *Biometrics*. 19:1 (1963): 553-587.
 16. Triska HCD, Lia UK, dan Kawiji. Optimasi Ekstraksi Oleoresin Cabai Rawit Hijau (*Capsicum Futescens L.*) Melalui Metode Maserasi. *JTP*. 1:1 (2012): 58-67.
 17. Yoon JH, dan Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Med. J* 46:1 (2005): 585-596.
 18. Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, *et al.* Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal*. 15:1 (2003): 299-306.
 19. Liu Y, dan Nair MG. Capsaicinoids in the hottest pepper Bhut Jolokia and its antioxidant and anti inflammatory activities. *Natural Product Com.* 5:1 (2010): 91-94.
 20. Alawi K, dan Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation. *Pharmacol Ther.* 125:1 (2010):181-195

