

Analisis Pengaruh Penambahan Daun Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Aktivitas Antioksidan Rimpang Jahe (*Zingibere officinale*)

¹Baiq Desy Ratnasari, ¹Diah Miftahul Aini, ²Gladeva Yugi Antari

¹Program Studi Sarjana Farmasi, STIKES Kusuma Bangsa, Mataram, Indonesia

¹Program Studi D3 Kebidanan, STIKES Griya Husada Sumbawa, Sumbawa, Indonesia

desybaiq@gmail.com, diah.miftahul1@gmail.com, gladevaantari@gmail.com

ARTICLE INFO

Article History:

Diterima : 08-11-2022

Disetujui : 16-11-2022

Keywords:

Antioxidant Activity;

Centella asiatica;

Chemical Coumpound;

Synergystic Study;

Zingibere officinale.



ABSTRACT

Abstract: *Zingibere officinale* is one of the most widely used herbs as traditional medicine. However, *Z. officinale* has a distinctive odor and spicy taste that are dislike by some people. Therefore, additional herbs are needed to overcome this problem without affecting its bioactive properties. In this study, *Centella asiatica* leaves was used as the additional herbs, in accordance with the Indonesian Herbal Medicine Formulary. The aim of this study is to study the synergistic effect between *Z. officinale* and *C. asiatica* by analyzing their antioxidant activity and the chemical compound. The antioxidant assay was conducted with DPPH method. The IC₅₀ value of *Z. officinale* was 1.28, while the IC₅₀ of *C. asiatica* was 3.68, and the IC₅₀ of the mixture 1:1 was 2.51. On the other hand, the chemical compound of each samples were analyzed using Gas Chromatography Mass Spectroscopy (GC-MS). Based on the GC-MS chromatogram, *Z. officinale* has distinctive compounds that affect its taste, aroma, and antioxidant activity such as 1,8-cineol, Zingiberene, and farnesene. On the other hand, *C. asiatica* also has compounds that regulate aroma and taste, namely Oxacycloheptadec-8-en-2-on or Ambrettolid which is predicted to hindered the spicy taste in *Z. officinale*. To get a more accurate conclusion, further studies are needed on the synergistic effect of the two extracts in terms of formulation to the synergism of their compounds.

Abstrak: *Zingibere officinale* (Jahe) merupakan salah satu tanaman herbal yang paling banyak digunakan sebagai obat tradisional. Namun, jahe memiliki bau khas dan rasa pedas yang tidak disukai oleh sebagian orang. Oleh karena itu, diperlukan tambahan herbal lain untuk menetralkan aroma dan rasa pedas jahe tersebut tanpa mempengaruhi sifat bioaktifnya. Dalam penelitian ini, daun pegagan digunakan sebagai herbal tambahan, sesuai dengan Formularium Jamu Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek sinergis jahe dan pegagan yang dilihat dari aktivitas antioksidannya dan keselarasan kandungan senyawa kimia di dalamnya. Aktivitas antioksidan dilakukan dengan metode DPPH. Dari analisis antioksidan didapatkan nilai IC₅₀ jahe adalah 1,28, sedangkan IC₅₀ pegagan adalah 3,68, dan IC₅₀ campuran 1:1 adalah 2,51. Untuk melihat potensi lainnya, maka ekstrak jahe dan pegagan dianalisis dengan menggunakan instrument Gas Kromatografi Spektroskopi Massa (GC-MS). Berdasarkan kromatogram GC-MS, jahe memiliki senyawa khas yang mempengaruhi rasa, aroma, dan aktivitas antioksidannya seperti 1,8-cineol, Zingiberene, dan farnesene. Di sisi lain, pegagan juga memiliki senyawa yang mengatur aroma dan rasa, yaitu Oxacycloheptadec-8-en-2-on atau Ambrettolid yang diduga dapat menghambat rasa pedas pada jahe. Untuk mendapatkan kesimpulan yang lebih akurat, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek sinergis kedua ekstrak dari segi formulasi terhadap sinergisme senyawanya.

A. LATAR BELAKANG

Infeksi COVID-19 sudah menjadi pandemi global. Salah satu negara dengan kasus tertinggi adalah Indonesia dengan jumlah kasus sebanyak 3,959,304 per 21 Agustus 2021 (Worldmeter, 2021). Dalam situasi seperti ini, masyarakat dihimbau untuk meningkatkan imunitas tubuh dengan memanfaatkan obat tradisional (Kemenkes, 2016).

Jamu adalah obat tradisional asli Indonesia yang sudah dimanfaatkan sejak zaman dahulu untuk memelihara kesehatan tubuh. Sebagai minuman herbal, jamu terbuat dari satu atau campuran tanaman herbal. Dalam penelitian ini, tanaman herbal yang akan digunakan sebagai jamu adalah campuran jahe (*Zingiber officinale*) dan daun pegagan (*Centella asiatica*). Jahe merupakan tanaman rimpang-rimpangan yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Banyak penelitian telah memaparkan khasiat jahe, salah satunya sebagai analgesik dan antioksidan yang mampu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Untuk meningkatkan khasiat jahe, maka daun pegagan ditambahkan sebagai immunomodulator yang berfungsi untuk mengaktifkan respon imun dalam sistem pertahanan tubuh. Selain itu, daun pegagan juga sudah diteliti memiliki aktivitas antiviral (Hosni, 2006; Rachmawati & Nuria, 2011; Yousaf et al., 2020). Dari khasiat-khasiat yang dimiliki jahe dan daun pegagan tersebut, keduanya sangat berpotensi dimanfaatkan sebagai jamu immune booster, terutama untuk melindungi kelompok rentan COVID-19 seperti ibu hamil.

Ada banyak referensi tentang khasiat jahe dan kegunaannya sebagai obat tradisional, khususnya untuk kesehatan, dengan kontribusi sebagai agen analgesik dan antioksidan untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Namun, masih banyak orang yang tidak bisa mengonsumsi jahe karena baunya yang khas dan rasanya yang pedas. Oleh karena itu, diperlukan bahan tambahan untuk herbal jahe untuk mengurangi efek samping ini sekaligus meningkatkan kemanjuran terapi. Salah satu bahan ramuan jamu yang direkomendasikan Kementerian Kesehatan dalam surat edarannya tentang penggunaan tumbuhan tradisional adalah daun pegagan (Kemenkes, 2020).

Pegagan banyak ditemukan di persawahan atau daerah yang agak basah. Saat ini daun pegagan banyak digunakan sebagai bahan utama produk kecantikan karena dapat meningkatkan kelembapan dan menjaga kesehatan kulit (Azzahra, 2021). Selain itu, ekstrak pegagan yang banyak mengandung air dipercaya dapat menetralkan sensasi panas dari jahe. Namun, tidak ada bukti ilmiah untuk efek sinergis dari kedua herbal tersebut. Dalam rangka mendukung program Kementerian Kesehatan dalam ilmu pengobatan herbal (Kemenkes, 2020), penelitian ramuan jahe-pegagan harus dilakukan sebelum diedarkan secara komersial.

Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan analisis antioksidan pada campuran jahe dan pegagan untuk melihat potensi sinergi keduanya sebagai bahan ramuan obat tradisional. Efek sinergis dari campuran bahan alami dapat dilihat dari peningkatan aktivitas biologis (Zhou et al., 2016). Dalam penelitian ini, aktivitas biologis yang akan dilihat adalah aktivitas antioksidan serta kecocokan kandungan senyawa di dalam kedua sampel yang mungkin bersinergi menghasilkan ramuan herbal yang bermanfaat untuk kesehatan dan disukai oleh konsumen.

B. METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Rimpang jahe, daun pegagan, etanol 96% EMSURE, asam askorbat, 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), aquades.

Alat Penelitian

Rotary vacum evaporator set, analytical balance Ohaus galaxy TM 160, Ultraviolet-visible spectroscopy 1900i, Gas chromatography-mass spectrometry Shimadzu QP2010 ULTRA.

Metode

Preparasi Sampel

500 gram rimpang jahe dan daun pegagan, masing-masing dibersihkan, di cuci dengan air mengalir, kemudian dikeringanginkan. Sampel kering selanjutnya diblender untuk menghasilkan serbuk halus untuk maksimalkan proses maserasi. Sampel di maserasi dengan 1 liter etanol selama 3x24 jam dengann pengadukan berkala. Ekstrak selanjutnya diuapkan dengan rotary evaporator sehingga menghasilkan ekstrak kental untuk uji aktivitas antioksidan (Mardawati et al., 2008).

Analisis Aktivitas Antioksidan

- a. Pembuatan Larutan DPPH
20 mg DPPH dilarutkan dalam etanol 100 ml. selanjutnya, 5 ml DPPH tersebut diencerkan kembali dengan 25 ml etanol.
- b. Pembuatan Sampel
25 mg ekstrak kental masing-masing sampel (ekstrak jahe, pegagan, dan campuran 1:1) dilarutkan sampai dengan 25 ml yang selanjutnya diencerkan ke dalam beberapa variasi konsentrasi seperti 1 mg/ml; 2 mg/ml; 3 mg/ml; 4 mg/ml dan 5 mg/ml.
- c. 2 ml larutan DPPH ditambahkan ke dalam 2 ml larutan sampel, kemudian di inkubasi dalam ruang gelap selama 30 menit. Absorbansi larutan selanjutnya di analisis dengan spektrofotometer UV-VIS dengan absorbansi maksimum 517 nm. Semua pengerjaan dilakukan dalam ruangan yang terhindar dari cahaya matahari. Data hasil pengukuran absorbansi dianalisa persentase aktivitas antioksidannya.

Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk menguji golongan metabolit sekunder seperti alkaloids, flavonoids, saponins, quinones, tannins, dan steroids/triterpenoids (Harborne, 1998).

- a. Alkaloid
Tes dilakukan menggunakan tiga metode, yaitu Dragendorf, Mayer, dan Wagner. Masing-masing ekstrak dimasukkann ke dalam tabung reaksi, selanjutnya ditambahkan 2 N HCl dan 6 ml aquades, kemudian dipanaskan selama 2 menit. Setelah dingin, larutan disaring dan ditambahkan beberapa tetes reagen Mayer, Dragendorff, dan Wagner. Hasil positif ditunjukkan dengan adanya endapan putih (Reagen Wagner dan Reagen Mayer), dan endapan merah jingga (Reagen Dragendorff).
- b. Flavonoid

Ekstrak sampel dalam tabung reaksi ditambahkan dengan bubuk magnesium dan 10 tetes HCl. Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya perubahan warna merah kehitaman, kuning, atau jingga.

c. Steroid dan Terpenoid

1 ml ekstrak ditambahkan 2 ml kloroform. Setelah itu, ditambahkan asam asetat anhidrat dan asam sulfat. Positif steroid ditunjukkan dengan adanya perubahan warna dari merah ke biru dan hijau. Sedangkan positif terpenoid ditunjukkan dengan terbentuknya cincin ungu atau warna kecoklatan.

d. Tannin

masing-masing ekstrak ditetesi dengan FeCl₃ 1%. Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya warna hijau kehitaman atau biru gelap.

e. Saponin

masing-masing ekstrak di larutkan dengan aquades, kemudian di kocok. Reaksi positif ditunjukkan dengan terbentuknya busa permanen (selama ± 5 menit).

Analisis GC-MS

Metode yang digunakan untuk menganalisis metabolit sekunder pada masing-masing ekstrak disesuaikan dengan metode (Hadi et al., 2019) menggunakan kromatografi gas, merek Shimadzu QP2010 ULTRA, the RTX-5MS dengan panjang kolom kapiler 30 m, diameter 0,25 mm, dan ketebalan film 0.25µm. gas helium digunakan sebagai fase gerak dengan kecepatan rata-rata 30ml/min. Massa molekul ionnya diidentifikasi pada 35-500 m/z. Program suhu yang digunakan adalah: suhu injeksi 260°C, yang dimulai pada 40°C selama 5 menit dan diprogramkan untuk peningkatan suhu sebesar 30°C per menit sampai suhu mencapai 260°C dalam 7 menit.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis antioksidan ekstrak etanol jahe dan pegagan menggunakan radikal bebas DPPH menunjukkan potensi antioksidan yang sangat kuat. Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa kedua sampel menunjukkan peningkatan persentase penghambatan radikal dengan meningkatnya konsentrasi larutan. Persentase penghambatan menunjukkan kemampuan senyawa yang terkandung dalam sampel untuk menangkap radikal DPPH pada konsentrasi larutan uji (Harborne, 1998). Dari Tabel 1 dapat disimpulkan bahwa konsentrasi 1 mg/ml jahe dan pegagan mampu menetralkan radikal bebas. Selain itu, persentase daya hambat jahe dalam 1 mg/ml adalah 49,04% yang tergolong cukup kuat dibandingkan dengan aktivitas pegagan.

Tabel 1. Aktivitas Antioksidan

C (mg//ml)	% Inhibisi			IC50		
	Jahe	Pegagan	campuran 1:1	Jahe	Pegagan	campuran 1:1
1	49.04	12.89	26.99			
2	52.53	23.49	44.94			
3	56.75	35.9	62.17	1.28	3.68	2.51
4	64.58	52.41	71.57			
5	65.66	64.22	74.46			

Berdasarkan tabel 1, nilai aktivitas antioksidan jahe lebih tinggi daripada pegagan. Ekstrak bahan alam diklasifikasikan sebagai antioksidan kuat apabila memiliki IC50 10; cukup kuat apabila IC50 10-50; lemah apabila 50-100, and tidak aktif jika IC50 di atas 100 (Indrayanto et al., 2021). Setelah penambahan ekstrak pegagan dengan rasio 1:1, terlihat adanya peningkatan aktivitas inhibisi jika dibandingkan dengan aktivitas

masing-masing sampel. Nilai IC50 dari campuran jahe-pegagan adalah 2.51, lebih tinggi dibandingkan nilai aktivitas antioksidan daun pegagan (IC50 3.68) tetapi lebih rendah dibanding aktivitas ekstrak jahe (1.28). Akan tetapi, jika dilihat dari persentase inhibisi, terlihat adanya peningkatan bioaktivitas dari konsentrasi 3 mg/ml jika dibandingkan dengan aktivitas masing-masing jahe dan pegagan. Hal ini menunjukkan adanya sinergitas positif antara jahe dan pegagan.

(Breitinger, 2012) menyatakan bahwa sinergitas terbentuk ketika aktivitas zat campuran lebih besar dibanding aktivitas zat individualnya. Untuk melihat aktivitas sinergi lebih lanjut dari jahe dan pegagan, dilakukan analisis metabolit sekunder pada masing-masing sampel.

Tabel 2. Phytochemical Screening

Uji	Penapisan Fitokimia	
	Jahe	Pegagan
Alkaloid (<i>Dragendorff, Mayer, Wagner</i>)	+	+
Flavonoid	+	+
Saponin	-	-
Tanin	-	-
Terpenoid	+	-
Steroid	-	+

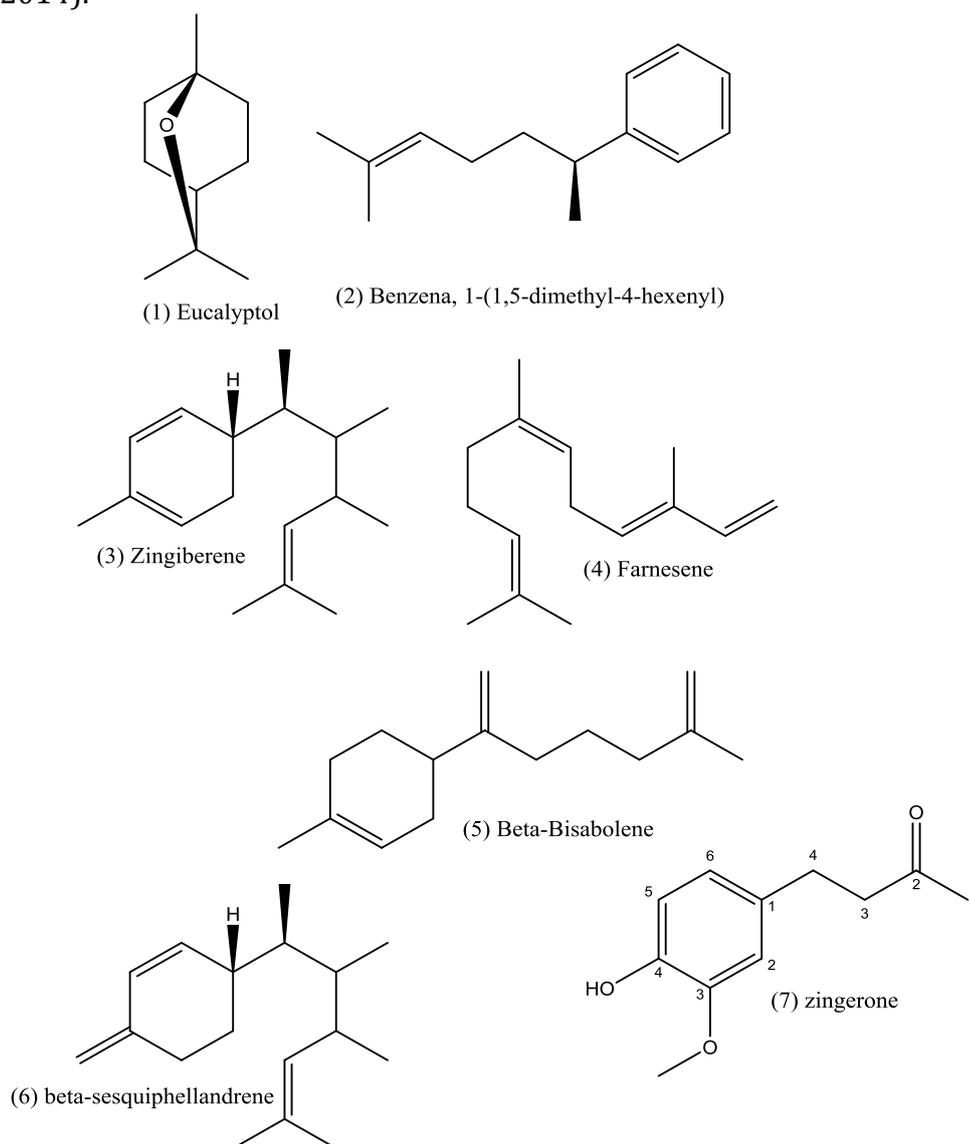
Berdasarkan data pada tabel 2, kedua sampel memiliki kemiripan kandungan kelompok senyawa seperti flavonoid dan alkaloid. Untuk mengetahui jenis senyawanya lebih lanjut, dilakukan analisis GC-MS.

Tabel 3. Senyawa Jahe Berdasarkan GC-MS

No	Compound Name
1	Eucalyptol (1,8-Cineol)
2	Benzena, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)
3	Zingiberene
4	Farnesene
5	Beta-Bisabolene
6	beta-sesquiphellandrene
7	Zingerone
8	Unknown Compound
9	Unknown Compound
10	Unknown Compound

Berdasarkan data kromatogram, terlihat bahwa senyawa utama yang terdeteksi pada ekstrak etanol jahe adalah terpenes dan terpenoid (Gambar 1). Terpenes adalah kelompok hidrokarbon yang mengandung atom C minimal 5 dan kelipatannya. Terpenes yang mengandung oksigen disebut terpenoid. Terpenoid dapat ditemukan dalam keadaan siklik, memiliki ikatan ganda, grup hidroksil, karbonil, dan fungsional grup lainnya (C₅H₈)_n (Heliawati, 2018). Salah satu ciri khas dari senyawa terpenoid adalah bau dan rasa yang khas. Pada jahe, terdapat senyawa terpenoid Eucalyptol (1), Zingiberene (3) dan farnesene (4) yang bertanggungjawab terhadap aroma dan rasa pedas jahe (Armansyah et al., 2017; Pang et al., 2017). Ketiga senyawa tersebut termasuk ke dalam golongan sesquiterpenes yang berfungsi *growth regulators* dan banyak aktivitas terapeutik lainnya. Untuk aktivitas antioksidan pada jahe dipengaruhi oleh beberapa

senyawa seperti Zingiberene and Zingerone (Ahmad et al., 2015; Setyaningrum & Saparinto, 2014).



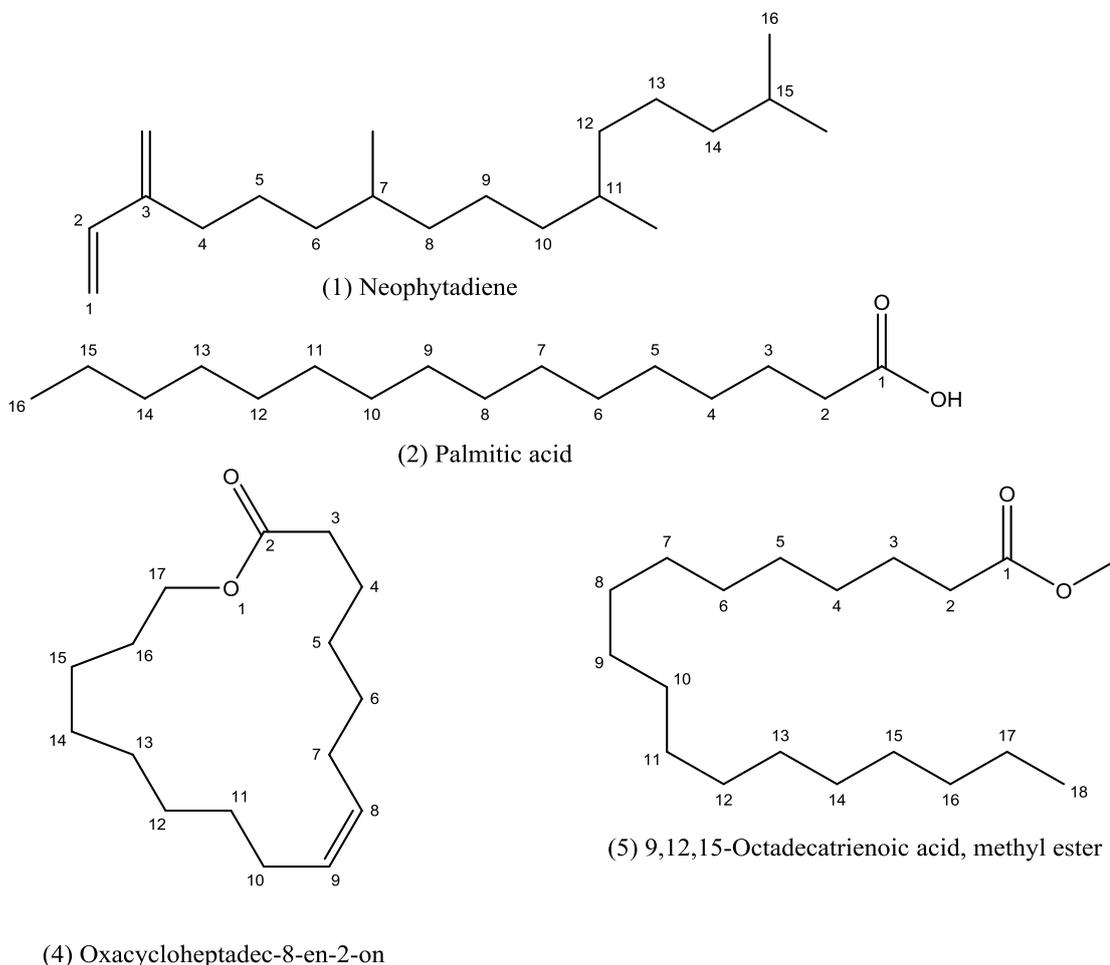
Gambar 1. Senyawa Metabolit Sekunder Pada Jahe

Di sisi lain, ekstrak daun pegagan menunjukkan banyak senyawa asam lemak (Gambar 2). Pada penelitian yang berbeda, daun pegagan diketahui mengandung triterpenoids, saponins, triterpenoids genin, essential oils, flavonoids, phytosterols, dan lainnya (Rachmawati & Nuria, 2011; Sutardi, 2016). Akan tetapi, dalam penelitian ini hanya terdeteksi lima senyawa (Tabel 4).

Table 4. Senyawa pada Daun Pegagan Berdasarkan Hasil GC-MS

No	Compound Name
1	Neophytadiene
2	Palmitic Acid
3	Unknown Compound
4	Oxacycloheptadec-8-en-2-on
5	9,12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester

Neophytadiene (1), adalah senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antipiretik, analgesik, anti-inflammatory, dan antioksidan yang dapat meningkatkan efektivitas antioksidan pada jahe (Raman et al., 2012). Di sisi lain, Oxacycloheptadec-8-en-2-on (4), yang juga dikenal dengan nama Ambrettolid, adalah senyawa yang bertanggungjawab atas aroma dan rasa yang manis dan segar (Nautiyal & Tiwari, 2011). Jadi, senyawa Ambrettolid kemungkinan besar dapat menutupi rasa pedas dari jahe.



Gambar 2. Metabolites Sekunder Daun Pegagan

D. SIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terlihat adanya efek sinergitas antara jahe dan pegagan yang menimbulkan peningkatan inhibisi radikal setelah kedua ekstrak dicampurkan. Ditambah lagi, nilai IC₅₀ yang dihasilkan ekstrak campuran (2.51 mg/ml) menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih kuat dari pada nilai IC₅₀ ekstrak pegagan (3.68 mg/ml). Selain itu, penelitian lebih lanjut terhadap kandungan senyawa kimia kedua sampel menunjukkan potensi kecocokan karena pegagan memiliki senyawa Oxacycloheptadec-8-en-2-on yang bertanggungjawab atas aroma dan rasa yang diprediksikan dapat menutupi rasa pedas pada jahe yang diakibatkan oleh 1.8 cineol, zingiberene, dan farnesene. Untupatkan data yang lebih dalam lagi terkait efek sinergitas

dari kedua sampel, maka penelitian lebih lanjut disarankan untuk meneliti lebih dalam terkait reaksi sinergitas di tingkat molekuler.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada LPDP dan Kemedikbudristek sebagai sumber hibah yang mendanai program penelitian ini. Selanjutnya, kami juga mengucapkan terima kasih kepada semua staff STIKES Kusuma Bangsa yang telah membantu penyelesaian penelitian ini.

REFERENSI

- Ahmad, B., Rehman, M. U., Amin, I., Arif, A., Rasool, S., Bhat, S. A., . . . Bilal, S. (2015). A review on pharmacological properties of zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). *The Scientific World Journal*, 2015.
- Armansyah, A., Ratulangi, F. S., & Rembet, G. D. G. (2017). Pengaruh penggunaan bubuk jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terhadap sifat organoleptik bakso daging kambing. *Zootec*, 38(1), 93-101.
- Azzahra, F. (2021). Formulasi, Evaluasi Sifat Fisik dan Uji Iritasi Krim Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica*).
- Breitinger, H.-G. (2012). Drug synergy-mechanisms and methods of analysis. *Toxicity and Drug Testing*, 143-166.
- Hadi, S., Ratnasari, B. D., SepTiyana, M., Priyambodo, S., & Sudarma, I. M. (2019). Antibacterial Assay and Alkaloid Lombine Distribution Study of *Voacanga foetida* (BI) Rolfe from Lombok Island. *Oriental Journal of Chemistry*, 35(1), 275.
- Harborne, A. J. (1998). *Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis*. springer science & business media.
- Heliawati, L. (2018). *Kimia organik bahan alam*. Bogor: Universitas Pakuan.
- Hosni, H. (2006). Anti-viral Activities of *Centella Asiatica* L. *Curcuma Longa* L. and *Strobilanthes Crispus* L. Against Pseudorabies Virus in Animal Cell Lines.
- Indrayanto, G., Putra, G. S., & Suhud, F. (2021). Validation of in-vitro bioassay methods: Application in herbal drug research. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 46, 273-307.
- Kemenkes. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 9 Tahun 2016 Tentang Upaya Pengembangan Kesehatan Tradisional Melalui Asuhan Mandiri Pemanfaatan Tanaman Obat Keluarga dan Keterampilan. (450).
- Surat Edaran Nomor:HK.02.02/IV/2243/2020 Tentang Pemanfaatan Obat Tradisional untuk Pemeliharaan Kesehatan, Pencegahan Penyakit,dan Perawatan Kesehatan., (2020).
- Mardawati, E., Achyar, C. S., & Marta, H. (2008). Kajian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Manggis dalam Rangka Pemanfaatan Limbah Kulit Manggis di Kecamatan Puspahiang Kabupaten Tasikmalaya. Universitas Padjajaran.
- Nautiyal, O. H., & Tiwari, K. K. (2011). Extraction of ambrette seed oil and isolation of ambrettolide with its characterization by ¹H NMR. *J. Nat. Prod*, 4, 75-80.
- Pang, X., Cao, J., Wang, D., Qiu, J., & Kong, F. (2017). Identification of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) volatiles and localization of aroma-active constituents by GC-olfactometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(20), 4140-4145.
- Rachmawati, F., & Nuria, M. C. (2011). Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Kloroform Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella Asiatica* (L) Urb) Serta Identifikasi Senyawa Aktifnya. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 7-13.
- Raman, B. V., Samuel, L. A., Saradhi, M. P., Rao, B. N., Krishna, N. V., Sudhakar, M., & Radhakrishnan, T. M. (2012). Antibacterial, antioxidant activity and GC-MS analysis of *Eupatorium odoratum*. *Asian J Pharm Clin Res*, 5(2), 99-106.
- Setyaningrum, H. D., & Saparinto, C. (2014). *Panduan Lengkap Gaharu*. Penebar Swadaya Grup.

- Sutardi, S. (2016). Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiatnya untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh. *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pertanian*, 35(3), 121-130.
- Worldmeter. (2021). Corona Virus:Reported Cases and Deaths by Country or Territory
- Yousaf, S., Hanif, M. A., Rehman, R., Azeem, M. W., & Racoti, A. (2020). Indian Pennywort. In *Medicinal Plants of South Asia* (pp. 423-437). Elsevier.
- Zhou, X., Seto, S. W., Chang, D., Kiat, H., Razmovski-Naumovski, V., Chan, K., & Bensoussan, A. (2016). Synergistic effects of Chinese herbal medicine: a comprehensive review of methodology and current research. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 201.