

AKTIVITAS ANTI-DERMATITIS dan GAMBARAN TOKSISITAS AKUT RAMUAN SEMBUNG (*Blumea balsamifera* DC.), JAHE (*Zingiber officinale* Roscoe), RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus* L.), dan CABE JAWA (*Piper retrofractum* Vahl.) pada TIKUS

Anti-dermatitis Activity and Acute Toxicity of Sembung (*Blumea balsamifera* DC.), Jahe (*Zingiber officinale* Roscoe), Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.), and Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) Infusion in Rats

Galuh Ratnawati^{*}), Ika Yanti M. Sholikhah, Nuning Rahmawati, Asri Wuryani

Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Jl. Raya Lawu No. 11
Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah, Indonesia

*e-mail: galuhratnagaluh@gmail.com

ABSTRACT

*Atopic dermatitis or eczema is a chronic inflammatory skin disease characterized by pruritic inflamed skin lesions and dry skin (xerosis). The effectiveness of currently available treatments is considered insufficient. Medicinal plants are one of the potential alternatives to be developed in the treatment of eczema. This study aimed to investigate the anti-dermatitis activity and acute toxicity of herbal medicine formulation consisting of sembung (*Blumea balsamifera*), ginger (*Zingiber officinale*), rumput teki (*Cyperus rotundus*), and cabe jawa (*Piper retrofractum*). The herbs was prepared in the form of infusion 10% w/v. The activity assay was carried out on rat model of atopic dermatitis induced with ovalbumin. Measurement of IL-4 and IgE levels was carried out by spectrophotometric method. The skin tissue histology was examined to count the number of mast cells. The acute toxicity test was performed to determine LD50 of the herbs and its effect on urea levels, creatinine, SGOT, and SGPT blood samples. The herbs 1.350 and 10.800 mg/kg bw significantly reduced IL-4 levels, but did not affect IgE levels. All doses of the herbs decreased the number of mast cells in the rat skin tissue. The acute toxicity test showed that the herbs did not cause clinical symptoms and death in rats. Jamu ingredients significantly reduce SGOT levels but do not affect the levels of urea, creatinine, and SGPT. As a result, the herbs applied in this study could be developed further for the treatment of atopic dermatitis.*

Keywords: *atopic dermatitis, IL-4, IgE, mast cell, jamu ingredients*

ABSTRAK

Dermatitis atopik atau eksim adalah penyakit kulit kronis, ditandai dengan inflamasi lesi kulit pruritus dan kulit kering (xerosis). Efikasi pengobatan yang tersedia saat ini dipandang belum memuaskan. Tanaman obat merupakan salah satu alternatif yang potensial dikembangkan dalam pengobatan eksim. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas anti-dermatitis dan toksisitas akut ramuan jamu sembung (*Blumea balsamifera*), jahe (*Zingiber officinale*), rumput teki (*Cyperus rotundus*), dan cabe jawa (*Piper retrofractum*). Ramuan jamu disiapkan dalam bentuk infusa 10% b/v. Uji aktivitas dilakukan pada tikus model dermatitis atopik dengan induksi ovalbumin. Kadar IL-4 dan IgE diukur dengan spektrofotometri. Histologi jaringan kulit diperiksa untuk menghitung jumlah sel mast. Uji toksisitas akut dilakukan untuk mengetahui LD50, kadar ureum, kreatinin, SGOT, dan SGPT. Ramuan jamu dosis 1350 dan 10800 mg/kg BB secara signifikan menurunkan level IL-4, namun tidak mempengaruhi level IgE. Ramuan jamu semua dosis menurunkan jumlah sel mast dalam jaringan kulit tikus uji. Uji toksisitas akut menunjukkan ramuan jamu tidak menyebabkan gejala klinis dan kematian hewan uji. Ramuan jamu signifikan menurunkan kadar SGOT, namun tidak berpengaruh pada kadar ureum, kreatinin, dan SGPT. Dengan demikian, ramuan jamu yang digunakan dalam penelitian ini dapat dikembangkan lebih lanjut untuk mengatasi dermatitis atopik.

Kata kunci: dermatitis atopik, IL-4, IgE, sel mast, ramuan jamu

Received 24-12-2019

Revised 25-11-2021

Accepted 28-11-2021

Publish 01-12-2021

DOI: <https://10.22435/jtoi.v14i1.2595>

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik atau eksim adalah penyakit inflamasi kulit kronis, ditandai dengan lesi kulit yang meradang secara pruritus dan kulit kering (*xerosis*) (Martel *et al.*, 2017). Penyakit ini disebabkan oleh respons imun yang tidak terkontrol dan kerusakan pada penghalang kulit (Gu *et al.*, 2018). Faktor penyebab dermatitis atopik lain dapat berasal dari faktor intrinsik maupun ekstrinsik, diantaranya genetik, disfungsi barier kulit, abnormalitas pada aktivitas protein dan enzim, kesadahan air, polutan industri, serta alergen dari lingkungan (Boothe *et al.*, 2017). Patogenesis dermatitis atopik melibatkan interaksi banyak faktor termasuk sensitivitas gen, faktor lingkungan, disfungsi sawar kulit, faktor imunologi, mutasi filaggrin, dan defisiensi peptida antimikroba (Kim & Leung, 2018; Vaneckova & Bukač, 2016).

Disfungsi sawar kulit merupakan tahap awal terjadinya dermatitis atopik (Kim & Leung, 2018). Penetrasi antigen melalui kulit yang rusak dan presentasi melalui *antigen-presenting cell* (APC) menyebabkan respons T helper₂. Sel B memproduksi imunoglobulin (Ig) E untuk melawan antigen, sekaligus menyebabkan degranulasi sel mast yang menyebabkan respon inflamasi lokal dan perekrutan sel inflamasi lain (Wollenberg *et al.*, 2021). IgE menyebabkan sintesis dan pelepasan interleukin (IL)-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF dan tumor necrosis factor (TNF)- α dengan mengikat basofil dan sel mast. Sitokin ini memainkan peran penting dalam fase akhir dari respon alergi (Vaneckova & Bukač, 2016).

Penelitian mengenai manfaat tumbuhan obat untuk berbagai penyakit telah banyak dilakukan. Kombinasi beberapa tumbuhan obat bertujuan untuk meningkatkan efikasi secara sinergis. Penelitian ini menggabungkan beberapa tumbuhan obat menjadi satu ramuan jamu yang diujikan pada model tikus dermatitis atopik dengan induksi ovalbumin (OVA). Tumbuhan yang digunakan yaitu daun sembung (*Blumea balsamifera*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*), rimpang rumput teki (*Cyperus rotundus*), dan buah cabe jawa (*Piper retrofractum*).

Daun sembung mengandung flavonoid glikosida dan asam klorogenat yang memiliki efek penyembuhan luka eksisi kulit tikus dengan menginduksi neovaskularisasi dan anti-inflamasi (Pang *et al.*, 2017). Minyak daun sembung memiliki aktivitas penyembuhan luka pada tikus luka bakar derajat dua (Fan *et al.*, 2015). Jahe memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba, antiobesitas, antiemetik, dan antiviral (Singh *et al.*, 2018). Ekstrak jahe mampu menurunkan kadar IL-4, IFN- γ , dan IL-17 dan menghambat ekspresi IL-17 pada jaringan limpa dan kaki tikus *collagen-induced arthritis* (CIA). Rimpang rumput teki digunakan secara tradisional untuk mengobati berbagai penyakit inflamasi. *Isocyperol* yang diisolasi dari rumput teki menekan syok septik melalui regulasi negatif faktor pro-inflamasi melalui penghambatan jalur NF- κ B dan STAT3 dan ROS (Seo *et al.*, 2016). Penelitian ini mengkaji aktivitas ramuan jamu yang terdiri dari sembung, jahe, rumput teki, dan cabe jawa pada tikus model dermatitis atopik yang diinduksi ovalbumin dengan parameter IL-4, Ig-E, dan sel mast. Keamanan ramuan jamu diamati dengan uji toksitas akut untuk menentukan nilai LD50.

METODE

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan SK No. LB 02.01/5.2/KE.470/2015. Penelitian dilakukan di laboratorium *Animal House* Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu pada bulan Juni-Desember 2015. Hewan uji yang digunakan tikus galur Wistar sehat, bobot 180-250 g, jantan dan betina. Tikus diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan IPB. Simplisia diperoleh dari Laboratorium Pascapanen B2P2TOOT. Ramuan terdiri atas empat simplisia yaitu daun sembung : rimpang jahe : rimpang rumput teki : buah cabe jawa (10:5:7:8), dibuat sediaan infusa 10% b/v sesuai Farmakope Indonesia (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Model dermatitis atopik

Penelitian ini mengadopsi metode yang digunakan Kim *et al.*, (2012), dengan modifikasi. Tikus dikelompokkan menjadi 6, masing-masing kelompok terdiri atas 4 ekor tikus; 2 ekor jantan dan 2 ekor betina. Kelompok kontrol normal diberikan akuades tanpa induksi ovalbumin (OVA), kelompok kontrol negatif diberikan akuades dan diinduksi OVA, serta kelompok yang diinduksi OVA dan diberikan ramuan jamu dengan dosis 1.350, 2.700, 5.400, dan 10.800 mg/kg BB. OVA (Sigma) dilarutkan dalam NaCl 0,9%. Untuk mendapatkan model dermatitis atopik, tikus uji diinduksi dengan 280 µg/mL OVA *i.p* sekali seminggu selama 3 minggu (hari ke-7 sampai 21). Setelah 3 minggu punggung tikus dicukur dengan pisau cukur listrik dan secara kutaneus dilakukan sensitisasi topikal dengan *sterile patches* 2x2 cm yang berisi 1400 µg/mL OVA selama 3 minggu. *Patches* diganti 2 kali seminggu selama sensitisasi. Jamu diberikan secara oral selama sensitisasi minggu ke-2 dan ke-3 dengan OVA (hari ke-29 sampai 42). Pada hari ke-43 dilakukan biopsi kulit dan pengambilan sampel darah.

Pengukuran IgE dan IL-4

Sampel darah diambil pada hari ke-43 melalui pleksus orbitalis dibawah anestesi fenobarbital 20 mg/kg BB *i.p*. Darah disentrifus pada 2500 rpm selama 15 menit, serum dipisahkan. Kadar IgE diukur menggunakan *Mouse IgE ELISA Kit* (Raybiotech), sedangkan kadar IL-4 dalam serum diukur menggunakan *Mouse IL-4 Elisa Kit* (Qayee-Bio), sesuai dengan brosur produk. Plat dibaca pada panjang gelombang 490 nm menggunakan *microplate reader* (Abril-Gil *et al.*, 2012).

Analisis Histologi

Pada akhir penelitian, hewan dikorbankan menggunakan fenobarbital 100 mg/kg BB *i.p.*, selanjutnya dilakukan pengambilan sampel biopsi kulit punggung yang diberikan perlakuan. Sampel biopsi kulit difiksasi dalam 4% PFA, kemudian dilakukan pembuatan preparat histologi dengan pengecatan *toluidine blue* untuk pengamatan sel mast. Preparat diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 400× (Kim *et al.*, 2012).

Uji Toksisitas Akut

Tikus dibagi menjadi 4 kelompok (masing-masing 10 ekor terdiri dari 5 ekor jantan dan 5 ekor betina), yaitu kelompok kontrol yang diberikan akuades, serta kelompok dosis 1.250, 2.500, dan 5.000 mg/kg BB. Pengamatan terhadap gejala klinis dan kematian dilakukan 24 jam setelah pemberian ramuan jamu sampai dengan 14 hari. Pengamatan bobot badan tikus dilakukan setiap 4 hari sekali selama 12 hari. Dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar ureum, kreatinin, SGOT dan SGPT

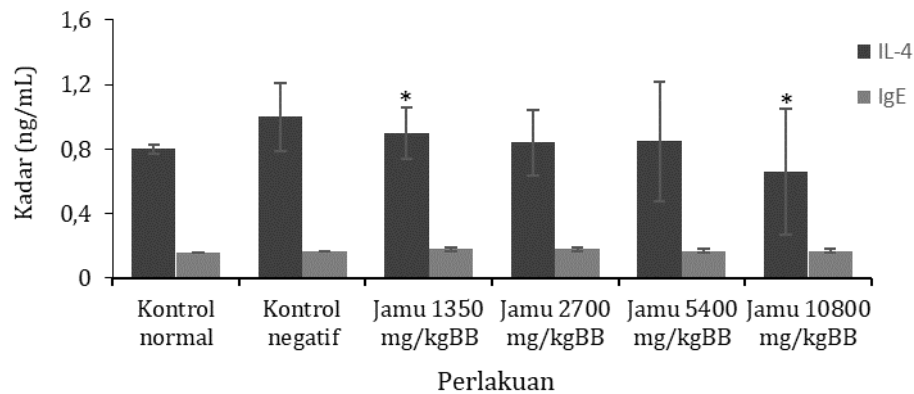
pada hari ke-0 dan ke-14. Apabila terjadi kematian dilakukan pembedahan dan pengambilan organ penting untuk analisis.

Analisis Data

Data dianalisis dengan uji ANOVA dilanjutkan uji *post-hoc*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan kadar IL-4 dan IgE sampel serum darah tikus uji dapat dilihat pada Gambar 1. Penurunan kadar IL-4 secara signifikan terlihat pada pemberian ramuan jamu dosis 1.350 dan 10.800 mg/kg BB ($p < 0,05$). Ramuan jamu dosis 10.800 mg/kg BB menurunkan kadar IL-4 lebih besar. Hasil pemeriksaan kadar IgE sampel serum darah tikus uji menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan kadar IgE antara kelompok yang diberikan jamu dengan kelompok kontrol non-induksi maupun kelompok induksi OVA ($p > 0,05$). Kadar IgE pada serum dianggap sebagai penanda penting dermatitis atopik. IgE berikatan dengan permukaan sel mast untuk menginduksi pelepasan histamin dan sitokin yang memperburuk gejala dermatitis atopik (Park *et al.*, 2015).

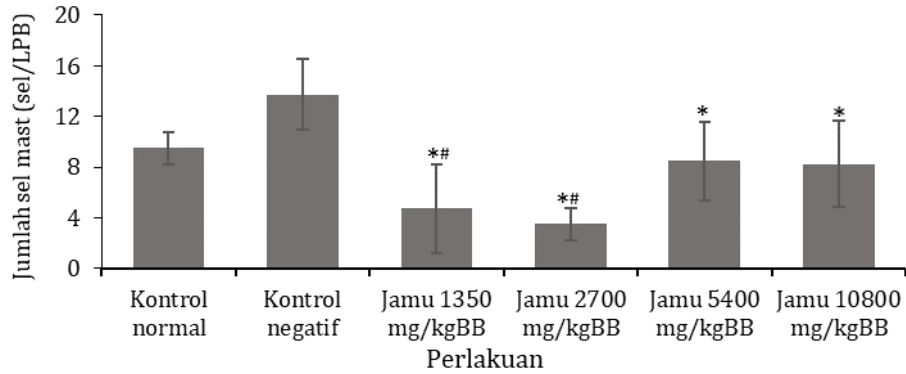


Gambar 1. Kadar IL-4 (grafik a) dan IgE (grafik b) pada tikus uji ramuan jamu untuk dermatitis atopik. Data disajikan dalam rerata \pm SD. *: berbeda bermakna terhadap kontrol ($p < 0,05$).

Patogenesis dermatitis atopik melibatkan proses imunologis termasuk disfungsi IgE tipe 1, gangguan respons imun yang dimediasi sel, dan disfungsi *skin barrier* (Boothe *et al.*, 2017). Teori ketidakseimbangan imunologis berpendapat bahwa dermatitis atopik dihasilkan dari ketidakseimbangan sel T, terutama sel T helper tipe 1, 2, 17, dan 22 dan juga sel T regulator. Pada kondisi dermatitis atopik, terjadi dominasi diferensiasi Th2 dari sel T *naive* CD4+. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi interleukin, terutama IL-4, IL-5, dan IL-13, yang kemudian mengarah pada peningkatan level IgE, dan secara bersamaan terjadi penghambatan diferensiasi Th1 (Thomsen, 2014). Pemberian ramuan jamu dapat menurunkan level IL-4, namun tidak dapat menurunkan level IgE akibat induksi OVA.

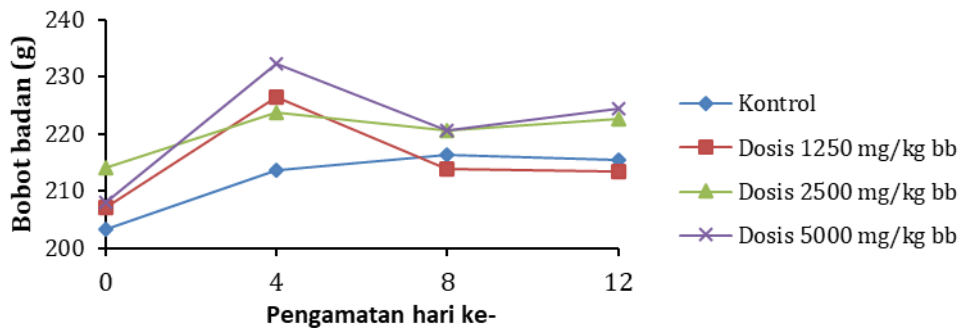
Perhitungan jumlah sel mast pada sampel jaringan kulit ditampilkan pada Gambar 2. Seluruh kelompok perlakuan jamu mengalami penurunan jumlah sel mast yang berbeda signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif yang diinduksi OVA ($p < 0,05$). Penurunan jumlah sel mast tidak linier dengan besaran dosis, dan paling efektif pada 2.700 mg/kg BB. Kelompok jamu dosis 1.350 dan 2.700 mg/kg BB

menurunkan jumlah sel mast secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$). Somavanshi *et al.*, (2020) melakukan penelitian menggunakan ramuan polih herbal yang mengandung *Zingiber officinale*, *Cyperus rotundus* serta beberapa tumbuhan obat lain. Ramuan HK-07 tersebut menunjukkan efek antialergi melalui mekanisme perlindungan deregranulasi sel mast.



Gambar 2. Jumlah sel mast pada sampel kulit, diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400×. Data disajikan dalam rerata ± SD. *: berbeda bermakna terhadap kontrol normal ($p < 0,05$). #: berbeda bermakna terhadap kontrol negatif ($p < 0,05$)

Sel mast merupakan sel efektor penting pada reaksi imun dan alergi. Aktivasi sel mast kulit menyebabkan pelepasan mediator yang kuat seperti histamin, tryptase, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Mediator tersebut secara langsung merangsang reseptor saraf sensorik yang memediasi gatal, seperti reseptor H1- dan H4, IL-31, dan reseptor afinitas tinggi faktor pertumbuhan saraf (Siiskonen & Harvima, 2019).



Gambar 3. Bobot badan tikus pada uji toksisitas akut

Uji khasiat dan toksisitas suatu sediaan farmasetik wajib dilakukan untuk memastikan keamanan dan efikasi produk sebelum dipasarkan (Krewski *et al.*, 2010). Hasil uji toksisitas akut menunjukkan pemberian ramuan jamu dosis 1.250, 2.500, dan 5.000 mg/kg BB pada tikus uji tidak menunjukkan gejala klinis dan kematian selama 14 hari pengamatan. Bobot badan meningkat secara normal, namun mulai menurun pada hari ke-8 pada seluruh kelompok perlakuan, kemudian naik lagi pada hari ke-12. Secara statistik perubahan bobot badan tidak menunjukkan perbedaan nyata antara tikus kelompok perlakuan dibandingkan kontrol ($p > 0,05$) (Gambar 3). Sampai dosis tertinggi (5.000 mg/kg BB), pemberian ramuan jamu tidak menimbulkan kematian, sehingga dosis tersebut merupakan LD₅₀ semu. Berdasarkan penggolongan Hodge & Sterner (1995) ramuan jamu termasuk dalam kategori praktis tidak toksik (BPOM, 2014).

Uji fungsi ginjal meliputi dua parameter biokimiawi, yaitu ureum dan kreatinin. Hasil pemeriksaan uji fungsi ginjal tercantum dalam Tabel 1. Uji statistik nilai ureum dan kreatinin menunjukkan perbedaan tidak signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, baik sebelum dan sesudah pemberian jamu di semua dosis ($p > 0,05$). Kadar ureum dan kreatinin yang terukur masih dalam batas normal. Nilai normal ureum adalah 12,3-77,6 mg/dl, sedangkan kreatinin 0,2-1,2 mg/dl (Delwatta *et al.*, 2018). Dengan demikian pemberian ramuan jamu tidak membahayakan fungsi ginjal.

Tabel 1. Nilai ureum dan kreatinin pada tikus uji toksisitas akut

| Kelompok | Ureum (mg/dL) | | Kreatinin (mg/dL) | |
|---------------------|---------------|------------|-------------------|------------|
| | Hari ke-0 | Hari ke-14 | Hari ke-0 | Hari ke-14 |
| Kontrol | 53,67±5,65 | 39,00±2,10 | 0,42±0,06 | 0,41±0,08 |
| Dosis 1250 mg/kg BB | 50,50±3,02 | 41,17±6,18 | 0,62±0,03 | 0,49±0,02 |
| Dosis 2500 mg/kg BB | 48,17±3,82 | 45,00±6,23 | 0,50±0,05 | 0,48±0,04 |
| Dosis 5000 mg/kg BB | 52,83±5,56 | 42,17±3,60 | 0,51±0,08 | 0,47±0,04 |

Nilai disajikan dalam rerata ± SD

Uji fungsi hati dilakukan dengan pemeriksaan enzim SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*). Nilai SGOT dan SGPT lebih besar atau sama dengan tiga kali nilai batas atas normal menggambarkan kerusakan sel hati. Hasil pemeriksaan SGOT dan SGPT pada serum darah ditampilkan pada Tabel 2. Nilai SGOT maupun SGPT secara statistik menunjukkan perbedaan tidak signifikan antar kelompok perlakuan, serta antara sebelum dan sesudah pemberian jamu ($p < 0,05$). Secara keseluruhan, nilai SGOT maupun SGPT serum tikus uji masih dalam batas normal. Nilai normal SGOT tikus adalah 20,8-470,2 U/l, sedangkan SGPT 2,1-426,9 U/l (Delwatta *et al.*, 2018). Dengan demikian, hasil pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT menunjukkan ramuan jamu tidak menyebabkan kerusakan fungsi hati.

Tabel 2. Nilai SGOT dan SGPT pada tikus uji toksisitas akut

| Kelompok | SGOT (U/l) | | SGPT (U/l) | |
|---------------------|--------------|--------------|------------|-------------|
| | Hari ke-0 | Hari ke-14 | Hari ke-0 | Hari ke-14 |
| Kontrol | 97,00±6,90 | 75,00±7,85 | 52,00±4,77 | 78,00±16,61 |
| Dosis 1250 mg/kg BB | 108,17±11,79 | 85,50±5,50* | 59,33±8,07 | 83,83±10,68 |
| Dosis 2500 mg/kg BB | 81,00±11,37 | 86,67±7,50* | 48,67±9,33 | 83,33±10,71 |
| Dosis 5000 mg/kg BB | 89,33±4,72 | 85,00±11,26* | 47,00±8,85 | 86,83±7,25 |

Nilai disajikan dalam rerata ± SD

*: Berbeda bermakna terhadap kontrol ($p < 0,05$)

Kajian pustaka mengenai keamanan penyusun ramuan jamu dalam penelitian ini telah dilakukan. Uji toksisitas akut minyak atsiri sembung secara topikal pada kulit tikus uji menunjukkan tidak ditemukan tanda ketoksikan akut (Wang *et al.*, 2013). Pemberian minyak atsiri jahe 0,2–10 ml/kg BB menyebabkan tanda ketoksikan berupa penurunan aktivitas motorik, kejang dan kelumpuhan (Idang *et al.*, 2019). Uji toksisitas akut ekstrak etanol rimpang rumput teki sampai dengan dosis 5.000 mg/kg BB tidak menyebabkan

tanda ketoksikan akut (Thanabhorn *et al.*, 2005), demikian juga dengan ekstrak air buah cabe jawa (Jaijoy *et al.*, 2010). Pada penelitian ini, uji toksisitas akut ramuan secara umum tidak menyebabkan tanda ketoksikan akut.

KESIMPULAN

Ramuan jamu sembung, jahe, rumput teki dan cabe jawa yang digunakan dalam penelitian ini memiliki potensi untuk pengobatan dermatitis atopik melalui penghambatan sekresi IL-4 dan penurunan jumlah sel mast. Keamanan ramuan jamu digolongkan dalam kategori *practically non toxic* (praktis tidak toksik). Pengukuran parameter terkait aktivitas pengobatan dermatitis atopik dan keamanan jangka panjang perlu dilakukan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Kepala B2P2TOOT, Panitia Pembina Ilmiah (PPI), dan segenap tim yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abril-Gil, M., Massot-Cladera, M., Pérez-Cano, F. J., Castellote, C., Franch, À., & Castell, M. (2012). A diet enriched with cocoa prevents IgE synthesis in a rat allergy model. *Pharmacological Research*, 65(6), 603–608. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.02.001>
- Boothe, W. D., Tarbox, J. A., & Tarbox, M. B. (2017). *Atopic Dermatitis: Pathophysiology*, 1027, 21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3. PMID: 29063428. 21–37.
- BPOM. (2014). Perka BPOM RI No. 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik secara in vivo. In *Badan Pengawas Obat dan Makanan* (Vol. 7, Issue, pp. 1–165).
- Delwatta, S. L., Gunatilake, M., Baumans, V., Seneviratne, M. D., Dissanayaka, M. L. B., Batagoda, S. S., Udagedara, A. H., & Walpola, P. B. (2018). Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1(4), 250–254.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV* (IV).
- Fan, Z. W., Pang, Y. X., Wang, K., Yu, F. L., Wang, D., Yang, Q., Ma, Q. S., Li, X. T., Zou, J., Zhang, W. Q., & Wu, L. F. (2015). *Blumea balsamifera* oil for the acceleration of healing of burn injuries. *Molecules*, 20(9), 17166–17179. <https://doi.org/10.3390/molecules200917166>
- Gu, H., Kim, W. H. A. E., An, H. J. I. N., Kim, J. Y., Gwon, M. I. G., Han, S. M. I., Leem, J., & Park, K. K. Y. U. (2018). *Therapeutic effects of bee venom on experimental atopic dermatitis*. *Mol Med Rep*, 18(4), 3711–3718.
- Hwang, J. H., Jung, H. W., Oh, S. Y., Kang, J. S., Kim, J. P., & Park, Y. K. (2017). Effects of *Zingiber officinale* extract on collagen-induced arthritis in mice and IL-1 β -induced inflammation in human synovial fibroblasts. *European Journal of Inflammation*, 15(3), 168–178.
- Idang, E. O., Yemitan, O., Udom, G. J., & Ogbuagu, E. O. (2019). Toxicology Digest Toxicological Assessment of *Zingiber officinale* Roscoe (Ginger) Root Oil. *Toxicology Digest*, 4(1), 108–119.
- Jaijoy, K., Vannasiri, S., Piyabhan, P., Lerdvuthisopon, N., Boonraeng, S., Khonsung, P., Lertprasertsuke, N., & Sireeratawong, S. (2010). Acute and subchronic toxicity study of the water extract from the fruits of *Piper chaba* hunter in rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 3(4), 29–35.
- Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2018). Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 10(3), 207–215. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.207>
- Kim, S. R., Choi, H. S., Seo, H. S., Choi, Y. K., Shin, Y. C., & Ko, S. G. (2012). Topical application of herbal mixture extract inhibits ovalbumin or 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, article ID 545497, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2012/545497>.
- Krewski, D., Acosta Jr, D., Andersen, M., Anderson, H., Bailar III, J. C., Boekelheide, K., Brent, R., Charnley, G., Cheung, V. G., Green Jr, S., Kelsey, K. T., Kerkvliet, N. I., Li, A. A., McCray, L., & Meyer, O. (2010).

- Toxicity Testing in The 21st Century: a Vision and a Strategy. *Toxicology and Environmental Health*, 13(0), 51–138. <https://doi.org/10.1080/10937404.2010.483176>
- Martel, B. C., Lovato, P., Bäumer, W., & Olivry, T. (2017). Translational Animal Models of Atopic Dermatitis for Preclinical Studies. *Yale J Biol Med.*, 90(3), 389–402.
- Pang, Y., Zhang, Y., Huang, L., Xu, L., Wang, K., Wang, D., Guan, L., Zhang, Y., Yu, F., Chen, Z., & Xie, X. (2017). Effects and mechanisms of total flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms18122766>
- Park, S., Kim, D. S., Kang, S., & Shin, B. K. (2015). Synergistic topical application of salt-processed *Phellodendron amurense* and *Sanguisorba officinalis* Linne alleviates atopic dermatitis symptoms by reducing levels of immunoglobulin E and pro-inflammatory cytokines in NC/Nga mice. *Molecular Medicine Reports*, 12(5), 7657–7664. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4348>
- Seo, Y. J., Jeong, M., Lee, K. T., Jang, D. S., & Choi, J. H. (2016). Isocyperol, isolated from the rhizomes of *Cyperus rotundus*, inhibits LPS-induced inflammatory responses via suppression of the NF- κ B and STAT3 pathways and ROS stress in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *International Immunopharmacology*, 38, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.05.017>
- Siiskonen, H., & Harvima, I. (2019). Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(September), 1–11.
- Singh, P., Srivastava, S., Singh, V. B., Sharma, P., & Singh, D. (2018). Ginger (*Zingiber officinale*): A Nobel Herbal Remedy. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*, 7, 4065–4077.
- Somavanshi, D., Patil, C., Jadhav, S., Sonawane, G., Sonawane, D., & Jadhav, K. (2020). A Comprehensive Study on Some Reported Polyherbal Formulation with Potential Antihistaminic activity. *The Journal of Phytopharmacology*, 9(2), 139–145. <https://doi.org/10.31254/phyto.2020.9211>
- Thanabhorn, S., Jaijoy, K., Thamaree, S., Ingkaninan, K., & Panthong, A. (2005). Acute and Subacute Toxicities of the Ethanol Extract from the Rhizomes of *Cyperus rotundus* Linn. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(1-2): 15-22.
- Thomsen, S. F. (2014). Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. *ISRN Allergy*, 2014(2), 22–23.
- Vaneckova, J., & Bukač, J. (2016). The severity of atopic dermatitis and the relation to the level of total IgE, onset of atopic dermatitis and family history about atopy. *Food and Agricultural Immunology*, 27(5), 734–741. <https://doi.org/10.1080/09540105.2016.1183598>
- Wang, D., Fu, W., Pang, Y., Wang, H., Hu, X., & Nie, H. (2013). The Study of Skin Allergy and Acute Toxicity of *Blumea balsamifera* Oil. *Chinese Journal of Tropical Crops*, 34(12), 2499–2502.
- Wollenberg, A., Thomsen, S. F., Lacour, J. P., Jaumont, X., & Lazarewicz, S. (2021). Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organization Journal*, 14(3), 100519. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>