



Metode dan Jenis Pelarut untuk Ekstraksi Zerumbone dari Rimpang *Zingiber zerumbet* L. Smith: Kajian Pustaka

Haeria Doloking*

Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar.
Jl.H.M Yasin Limpo, No.36 Romang Polong, Gowa, Sulawesi Selatan, 92118, Indonesia.

*Corresponding author: haeria.doloking@uin-alauddin.ac.id

Abstrak

Pemilihan metode dan pelarut ekstraksi merupakan faktor penentu dari efisiensi ekstraksi fitokimia dengan karakteristik fisiko-kimia yang unik dan beragam. Tujuan kajian Pustaka ini adalah untuk mengumpulkan dan mengkaji informasi mengenai metode dan pelarut ekstraksi senyawa zerumbone dari rimpang *Zingiber zerumbet* (L) Smith. yang digunakan dan telah dilaporkan oleh berbagai peneliti. Data dan informasi dikumpulkan dengan menggunakan berbagai database seperti MDPI, dan google scholar. Hasil kajian ini menemukan berbagai teknik ekstraksi zerumbone adalah *Microwave-Assisted Extraction*, *Supercritical-CO₂*, *Subcritical Water Extraction*, hidrodistilasi, soxhletasi, refluks, maserasi. Jenis pelarut yang digunakan adalah etanol, methanol, etil asetat, n-heksan, klororform, dan air. Dari kajian pustaka diketahui bahwa efisiensi ekstraksi dengan teknik tertentu sangat tergantung pada pemilihan pelarut yang tepat.

Kata kunci: *Microwave-Assisted Extraction*, *Supercritical-CO₂*, *Subcritical Water Extraction*, hidrodistilasi, Refluks

PENDAHULUAN

Lempuyang dalam bahasa bugis dikenal sebagai *Lappujang* merupakan salah satu jenis temulawak khas Indonesia yang termasuk dalam keluarga Zingiberaceae dan banyak digunakan oleh sebagian masyarakat bugis baik sebagai sayur atau sebagai obat tradisional. Lempuyang sebagai obat tradisional dalam hal ini digunakan sebagai anti inflamatori, anti mikroba, dan anti analgesik (Silalahi 2018).

Rhizoma *Zingiber zerumbet* L Smith mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol, dan minyak esensial. Komponen utama minyak atsiri herba *Z. zerumbet* adalah zerumbone ((2E,6E,10E)-2,6,9,9-tetramethylcycloundeca-2,6,10-trien-1-one), suatu monosiklik seskiterpen yang mengandung gugus dienon terkonjugasi silang (Kitayama et al., 2002). Zerumbone memiliki berbagai aktivitas farmakologi, seperti antioksidan (Sidahmed et al., 2015), antiinflamasi (Murakami et al., 2004), antikanker (Kirana et al., 2009; Murakami et al., 2002), antibakteri dan antimutagenik (Santosh Kumar et al., 2013), antimikroba (Abdul et al., 2008) dan antidiabetes (Tzeng et al., 2013b). Dengan banyaknya manfaat obat dari zerumbone maka diperlukan optimalisasi proses ekstraksi senyawa ini dari *Zingiber zerumbet* L. sebagai sumber alami utama dari zerumbone.

Banyak langkah yang terlibat dalam memperoleh fitokimia dari tumbuhan, termasuk penggilingan, homogenisasi, dan ekstraksi. Di antara langkah-langkah tersebut, ekstraksi memiliki efek terbesar pada perolehan dan isolasi senyawa fitokimia aktif dari bahan tanaman. Berbagai faktor menentukan efisiensi ekstraksi, seperti sifat kimia fitokimia, pemilihan metode ekstraksi, ukuran partikel sampel, jenis pelarut ekstraksi, dan adanya zat pengganggu.

Tujuan dari kajian pustaka ini adalah untuk mengumpulkan data dan informasi penting terkait metode ekstraksi dan pelarut ekstraksi yang optimal untuk menarik senyawa zerumbone dari matriks simplisia rimpang *Z. zerumbet*. Hasil dari kajian ini akan sangat bermanfaat dalam penelitian terkait ekstraksi zerumbone agar diperoleh senyawa

tersebut dalam jumlah maksimal sehingga studi terkait dosis dan aktivitas farmakologi dapat menghasilkan data dan informasi yang lebih baik.

METODE PENELITIAN

Database yang digunakan untuk mencari literatur yaitu MDPI (*Multidisciplinary Digital Publishing*), dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci “ekstraksi zerumbone”, “zerumbone extraction”, “solvent extraction of zerumbone”.

METODE DAN PELARUT EKSTRAKSI ZERUMBONE

1. *Microwave-Assisted Extraction*

Dalam ekstraksi gelombang mikro, pelepasan senyawa fitokimia dari matriks sampel yang berbeda sangat ditentukan oleh daya gelombang mikro yang memecah dinding sel, dan mempengaruhi kondisi kesetimbangan dan pergerakan sampel selama proses ekstraksi berlangsung. Meningkatkan daya microwave mempercepat ekstraksi zerumbone. Ghasemzadeh et al (2017) melaporkan prosedur hasil optimasi ekstraksi zerumbone dengan teknik MAE dengan metode RSM (Response surface methodology). Kondisi berikut sesuai untuk ekstraksi zerumbone dari rimpang *Z. zerumbet*: Konsentrasi etanol, 44%; waktu penyinaran, 38,5 detik; daya gelombang mikro, 518 W; dan rasio cair-padat, 38 mL/g. Ekstrak yang dioptimalkan menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang signifikan terhadap garis sel kanker HeLa tanpa toksisitas pada sel normal (Ghasemzadeh et al., 2017).

2. *Supercritical-CO₂ extraction*

Ekstraksi cairan superkritis (SFE) dikenal sebagai metode yang cepat dan efisien untuk mengekstraksi senyawa non-polar dari matriks tanaman. Karbon dioksida adalah pelarut yang paling banyak digunakan untuk mengekstraksi bahan alam untuk makanan dan obat-obatan. Dalam praktiknya karbon dioksida (CO₂) digunakan di sebagian besar proses ekstraksi fluida superkritis analitik (SFE) karena beberapa alasan. CO₂ tidak mudah terbakar, tidak beracun, biaya relatif rendah dan tersedia dalam kemurnian tinggi dan dapat dihilangkan dengan mudah dari ekstrak. Selain itu, karbon dioksida masing-masing memiliki tekanan kritis rendah (74 bar) dan suhu (32 °C) (Omar et al., 2013). Karbon dioksida adalah pelarut inert, murah, tidak berbau, tidak berasa dan ramah lingkungan.

Norulaini, et al (2009) telah melakukan optimasi ekstraksi zerumbone dari rimpang *Z. zerumbet* dengan metode Supercritical-CO₂ extraction. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tekanan adalah parameter paling signifikan yang mempengaruhi jumlah senyawa yang diekstraksi. Ketika suhu dijaga konstan dan tekanan dinaikkan, semua variabel dependen meningkat secara bersamaan. Karena tekanan dan temperatur merupakan dua faktor utama yang berpengaruh dalam ekstraksi menggunakan SC-CO₂, setiap kombinasi dari kedua parameter ini dapat dipilih untuk memastikan kombinasi optimal untuk senyawa tertentu dalam ekstrak. Ekstraksi pada 30 °C dan 55 MPa dengan jumlah total 30 g CO₂ yang digunakan ternyata memaksimalkan semua respon (Norulaini et al., 2009).

3. *Subcritical Water Extraction*

Ekstraksi air subkritis (SWE) adalah salah satu teknologi ekstraksi hijau ini, dan yang paling menjanjikan. Istilah air subkritis mengacu pada air cair pada suhu dan tekanan di bawah titik kritisnya ($T_c = 374,15\text{ }^\circ\text{C}$, $P_c = 22,1\text{ MPa}$). Tekanan air subkritis harus lebih tinggi dari tekanan uap pada suhu tertentu agar air tetap dalam keadaan cair. Sifat fisiko-kimia air subkritis ditentukan oleh suhu. Keuntungan substansial dari SWE adalah bahwa air adalah pelarut yang aman, tidak beracun, mudah diakses dengan selektivitas yang dapat diatur dan efisiensi yang unggul sehubungan dengan teknik ekstraksi konvensional (Cheng et al., 2021; Ko et al., 2020).

Hasil ekstraksi zerumbone dengan metode Subcritical water extraction nampaknya masih lebih rendah dibandingkan dengan metode sokhletasi dengan pelarut (Mohamad Abdul Wahab et al., 2019; Wahab et al., 2022). Hal ini dapat dijelaskan oleh teori “like dissolves like”. Bahwa zerumbone merupakan molekul polar sehingga dapat terekstraksi dengan pelarut polar, terutama dengan pelarut organik yang memiliki kandungan air, seperti etanol.

4. *Hidrodistilasi*

Hidrodistilasi merupakan metode ekstraksi yang paling banyak digunakan untuk senyawa esensial dari bahan tanaman seperti bunga atau kayu, dan sering diterapkan untuk mengisolasi bahan alam yang tidak larut dalam air dengan titik didih yang tinggi. Secara singkat, proses hidrodistilasi melibatkan perendaman bahan tanaman dalam air dan kemudian direbus. Dalam metode ini minyak yang diekstraksi dilindungi oleh air di sekitarnya yang digunakan sebagai penghalang dan pencegahan terhadap panas berlebih. Fraksi berair diperoleh dengan

mengembunkan uap minyak atsiri. Kemudian minyak atsiri dikristalisasi menggunakan air dingin yang bersirkulasi. Kristal yang terbentuk kemudian dikumpulkan. Untuk mendapatkan zerumbone yang sangat murni, dilakukan rekristalisasi menggunakan heksana dan larutan didiamkan hingga menguap.

Metode hidrodistilasi ini telah dilaporkan oleh banyak peneliti (Das et al., 2013; Ibrahim et al., 2010; Noor & Sirat, 2016; Sivasothy et al., 2012). Metode ini memiliki beberapa keuntungan seperti bahan yang dibutuhkan dapat didistilasi pada suhu di bawah 100 °C (Kalantari et al., 2017). Teknik konvensional seperti ekstraksi pelarut dan hidrodistilasi memiliki beberapa kelemahan termasuk waktu persiapan dan ekstraksi yang lama dan jumlah besar pelarut organik yang dibutuhkan.

5. Refluks

Ekstraksi refluks adalah proses ekstraksi padat-cair pada suhu konstan dengan penguapan dan kondensasi pelarut berulang untuk jangka waktu tertentu tanpa kehilangan pelarut. Shieh, et al (2017) mengekstraksi zerumbone dari rimpang *Z. zerumbet* dengan merefluks rimpang segar dalam etanol 95%, pada suhu 80°C selama 6 jam. Ekstrak disaring dan dipekatkan dengan rotary evaporator untuk menghilangkan etanol. Ekstrak diencerkan dengan air dan dipartisi dengan dietil eter. Lapisan dietil eter diaplikasikan pada kromatografi kolom silika gel (7,0 cm id × 75 cm) dengan gradien n-hexane-ethyl acetate (EtOAc) (10:0 → 10:1 → 5:1 → 3:1 → 2:1 → 1:1 → 0:10). Elute n-heksana-EtOAc (10:1) dikristalisasi dengan metanol, dan diperoleh 1,30 g kristal jarum zerumbone. Kemurnian zerumbone ditentukan dengan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), dan terbukti melebihi 99,5% (Shieh et al., 2017).

Lallo, dkk (2018) telah melakukan ekstraksi dengan berbagai jenis cairan penyari yang berbeda dan membandingkan beberapa metode ekstraksi untuk menentukan metode yang terbaik untuk menarik senyawa zerumbone dari rimpang *Z. zerumbet*. Mereka menemukan bahwa penggunaan cairan pelarut n-heksan dengan metode maserasi terbukti menarik zerumbone dalam jumlah yang paling besar. Demikian juga dengan penggunaan pelarut methanol pada metode refluks (Lallo et al., 2018). Chien, et al (2008) juga telah melakukan ekstraksi zerumbone menggunakan pelarut methanol pada suhu 80°C selama 1 jam yang dilanjutkan dengan fraksinasi untuk memisahkan senyawa zerumbone (Chien et al., 2008).

6. Soxhletasi

Ekstraksi dengan alat Soxhlet adalah salah satu teknik pretreatment yang paling banyak digunakan untuk sampel padat dan telah digunakan selama lebih dari satu abad. Keuntungan dari metode ekstraksi soxhletasi adalah terjadinya pergantian pelarut secara kontinu otomatis sehingga menghasilkan efisiensi ekstraksi yang tinggi, membutuhkan waktu yang lebih singkat dan penggunaan pelarut yang lebih sedikit dibandingkan dengan teknik maserasi atau perkolasi (Zhang et al., 2018). Selain itu, metode ini memiliki beberapa keunggulan seperti kontak berulang antara sampel dan bagian segar dari pelarut. Setelah langkah pencucian tidak diperlukan filtrasi. Namun, kerugian terpenting dari metode ini adalah konsumsi waktu yang lama, dan penggunaan sejumlah besar pelarut yang menyebabkan masalah lingkungan. Dalam beberapa kasus, ekstraksi sampel pada titik didih pelarut dapat menyebabkan dekomposisi termal senyawa target (Kalantari et al., 2017).

7. Maserasi

Murakami, et al (1999) melakukan ekstraksi zerumbone dari rimpang segar *Z. zerumbet* menggunakan pelarut methanol. Ekstrak ini kemudian dipartisi dengan kloroform:air deionisasi (1:1). Lapisan kloroform kemudian dipisahkan dengan kromatografi kolom dengan eluen n-heksan:etil asetat dan menghasilkan senyawa zerumbone (Murakami et al., 1999). Metode ini kemudian diadopsi oleh peneliti lain untuk mengekstraksi dan mengisolasi zerumbone untuk tujuan pengujian aktivitas farmakologi yang berbeda (Ohnishi et al., 2013).

Ekstraksi zerumbone dengan teknik maserasi terbukti dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai pelarut, seperti (Hong et al., 2016; Huang et al., 2005; Lallo et al., 2018; Noviyanti Sutardi et al., 2015; Sriphana et al., 2013; Tzeng et al., 2013a, 2013b), kloroform (Murakami et al., 2003), n-heksan, etil asetat (Kapitan et al., 2017), aseton (Diastuti et al., 2022).

Berbagai metode ekstraksi dan jenis pelarut telah terbukti mampu menarik zerumbone dari matriks sampel rimpang *Z. zerumbet*. Pemilihan metode ekstraksi ini tidak dapat dipisahkan dengan jenis pelarut yang digunakan. Seperti halnya yang dilaporkan oleh Lallo, dkk, (2018) bahwa dengan metode ekstraksi konvensional, terbukti metode refluks dengan cairan penyari methanol menghasilkan zerumbone dengan kadar tertinggi. Sedangkan metode maserasi dengan pelarut n-heksan mampu menarik senyawa zerumbone lebih banyak dibandingkan dengan pelarut methanol atau etanol.

Dampak metode ekstraksi yang berbeda (refluks, microwave, soxhlet dan sonikasi) dan pelarut (etanol, metanol, n-heksana dan kloroform) pada kandungan zerumbone dari rimpang *Z. zerumbet* telah dievaluasi oleh Ghasemzadeh, et al (2017). Perbedaan signifikan diamati antara metode ekstraksi dan pelarut yang berbeda. Konsentrasi zerumbone terendah (2,66 mg/g DM) terdeteksi dari pelarut kloroform dan metode ekstraksi soxhlet, sedangkan konsentrasi tertinggi (4,82 mg/g DM) diamati pada pelarut etanol dengan metode ekstraksi gelombang

mikro. Dari semua sistem pelarut yang diuji, etanol terbukti menjadi pelarut yang paling efisien untuk ekstraksi zerumbone. Kandungan zerumbone tertinggi diamati menggunakan pelarut etanol dalam ekstraksi gelombang mikro, diikuti dengan ekstraksi sonikasi (Ghasemzadeh et al., 2017).

KESIMPULAN

Dari berbagai literatur yang telah dikaji, dapat disimpulkan bahwa ekstraksi zerumbone dapat dilakukan dengan metode ekstraksi pelarut konvensional seperti maserasi, sokhletasi, refluks, hidrodestilasi dan metode yang lebih baru dikembangkan yaitu *Microwave-Assisted Extraction* dan *Supercritical Fluid Extraction*. Setiap metode ini memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Oleh sebab itu, pemilihan metode ekstraksi dapat dilakukan dengan memperhatikan ketersediaan alat dan pelarut ekstraksi yang tersedia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul, A. B., Abdelwahab, S. I., Al-Zubaira, A. S., Elhassan, M. M., & Murali, S. M. (2008). Anticancer and antimicrobial activities of zerumbone from the rhizomes of *Zingiber zerumbet*. *International Journal of Pharmacology*, 4(4), 301–304. <https://doi.org/10.3923/IJP.2008.301.304>
- Cheng, Y., Xue, F., Yu, S., Du, S., & Yang, Y. (2021). Subcritical water extraction of natural products. *Molecules*, 26(13), 1–38. <https://doi.org/10.3390/molecules26134004>
- Chien, T. Y., Chen, L. G., Lee, C. J., Lee, F. Y., & Wang, C. C. (2008). Anti-inflammatory constituents of *Zingiber zerumbet*. *Food Chemistry*, 110(3), 584–589. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.038>
- Das, A., Kasoju, N., Bora, U., & Rangan, L. (2013). Chemico-biological investigation of rhizome essential oil of *Zingiber moran-native* to Northeast India. *Medicinal Chemistry Research*, 22(9), 4308–4315. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0432-0>
- Diastuti, H., Asnani, A., Vaulina, E., Delsy, Y., Pamukasari, R., Indriani, S., Sciences, N., & Jenderal, U. (2022). Toxicity and Antimicrobial Activity of Zerumbone from *Zingiber zerumbet* Rhizome. *Molekul*, 17(3), 328–334.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., Rahmat, A., & Swamy, M. K. (2017). Optimization of microwave-assisted extraction of zerumbone from *Zingiber zerumbet* L. rhizome and evaluation of antiproliferative activity of optimized extracts. *Chemistry Central Journal*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13065-016-0235-3/FIGURES/3>
- Hong, T. Y., Tzeng, T. F., Liou, S. S., & Liu, I. M. (2016). The ethanol extract of *Zingiber zerumbet* rhizomes mitigates vascular lesions in the diabetic retina. *Vascular Pharmacology*, 76, 18–27. <https://doi.org/10.1016/J.VPH.2015.08.015>
- Huang, G. C., Chien, T. Y., Chen, L. G., & Wang, C. C. (2005). Antitumor effects of zerumbone from *Zingiber zerumbet* in P-388D1 cells in vitro and in vivo. *Planta Medica*, 71(3), 219–224. <https://doi.org/10.1055/S-2005-837820>
- Ibrahim, M. Y., Abdul, A. B. H., Ibrahim, T. A. T., AbdelWahab, S. I., Elhassan, M. M., & Mohan, S. (2010). Attenuation of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using zerumbone. *African Journal of Biotechnology*, 9(28), 4434–4441.
- Kalantari, K., Moniri, M., Moghaddam, A. B., Rahim, R. A., Ariff, A. Bin, Izadiyan, Z., & Mohamad, R. (2017). A Review of the Biomedical Applications of Zerumbone and the Techniques for Its Extraction from Ginger Rhizomes. *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, 22(10). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22101645>
- Kapitan, O. B., Ambarsari, L., & Falah, S. (2017). In Vitro Antibakteri Ekstrak Etanol Puni (*Zingiber zerumbet*) Asal Pulau Timor. *Savana Cendana*, 2(02), 29–32. <https://doi.org/10.32938/sc.v2i02.82>
- Kirana, C., McIntosh, G. H., Record, I. R., & Jones, G. P. (2009). Antitumor Activity of Extract of *Zingiber aromaticum* and Its Bioactive Sesquiterpenoid Zerumbone. *Http://Dx.Doi.Org/10.1207/S15327914NC4502_12*, 45(2), 218–225. https://doi.org/10.1207/S15327914NC4502_12
- Kitayama, T., Nagao, R., Masuda, T., Hill, R. K., Morita, M., Takatani, M., Sawada, S., & Okamoto, T. (2002). The chemistry of Zerumbone IV: Asymmetric synthesis of Zerumbol. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 17(2), 75–79. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(02\)00009-7](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(02)00009-7)
- Ko, M. J., Nam, H. H., & Chung, M. S. (2020). Subcritical water extraction of bioactive compounds from *Orostachys japonicus* A. Berger (Crassulaceae). *Scientific Reports*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67508-2>
- Lallo, S., Kasim, S., Tayeb, R., Hasan, A. D., Sere, H., Ismail, I., & Arifin, T. (2018). Analisis Zerumbone Dalam *Zingiber zerumbet* Dan Aktivitas Penghambatannya Terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 4(2), 126. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2018.v4.i2.11138>
- Mohamad Abdul Wahab, I., Mad Nordin, M. F., & Mohd Amir, S. N. K. (2019). Subcritical water extraction

- (SWE) of Zingiber zerumbet using two level full factorial design. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 15(2), 139–145. <https://doi.org/10.11113/mjfas.v15n2.1204>
- Murakami, A., Hayashi, R., Takana, T., Kwon, K. H., Ohigashi, H., & Safitri, R. (2003). Suppression of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by zerumbone, a subtropical ginger sesquiterpene, and nimesulide: Separately and in combination. *Biochemical Pharmacology*, 66(7), 1253–1261. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00446-5](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00446-5)
- Murakami, A., Miyamoto, M., & Ohigashi, H. (2004). Zerumbone, an anti-inflammatory phytochemical, induces expression of proinflammatory cytokine genes in human colon adenocarcinoma cell lines. *BioFactors*, 21(1–4), 95–101. <https://doi.org/10.1002/BIOF.552210118>
- Murakami, A., Takahashi, D., Kinoshita, T., Koshimizu, K., Kim, H. W., Yoshihiro, A., Nakamura, Y., Jiwajinda, S., Terao, J., & Ohigashi, H. (2002). Zerumbone, a Southeast Asian ginger sesquiterpene, markedly suppresses free radical generation, proinflammatory protein production, and cancer cell proliferation accompanied by apoptosis: the α,β -unsaturated carbonyl group is a prerequisite. *Carcinogenesis*, 23(5), 795–802. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/23.5.795>
- Murakami, A., Takahashi, M., Jiwajinda, S., Koshimizu, K., & Ohigashi, H. (1999). Identification of zerumbone in Zingiber zerumbet Smith as a potent inhibitor of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced Epstein-Barr virus activation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 63(10), 1811–1812. <https://doi.org/10.1271/BBB.63.1811>
- Noor, N. F. M., & Sirat, H. M. (2016). Isolation, characterization and modification of zerumbone from zingiber zerumbet. *EProceedings Chemistry*, 1(1), 7–10.
- Norulaini, N. A. N., Anuar, O., Omar, A. K. M., Alkarkhi, A. F. M., Setianto, W. B., Fatehah, M. O., Sahena, F., & Zaidul, I. S. M. (2009). Optimization of SC-CO₂ extraction of zerumbone from Zingiber zerumbet (L) Smith. *Food Chemistry*, 702–705. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.075>
- Noviyanti Sutardi, L., Wientarsih, I., Handharyani, E., & Setiyono, A. (2015). Indonesian Wild Ginger (Zingiber sp) Extract: Antibacterial Activity against Mycoplasma gallisepticum. *IOSR Journal Of Pharmacy*, 5(10), 59–64.
- Ohnishi, K., Nakahata, E., Irie, K., & Murakami, A. (2013). Zerumbone, an electrophilic sesquiterpene, induces cellular proteo-stress leading to activation of ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 430(2), 616–622. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.11.104>
- Omar, M. N., Razman, S., Nor-Nazuha, M. N., Nazreen, M. N. M., & Zuberdi, A. M. (2013). Supercritical fluid extraction (SFE) of Malaysian wild ginger zingiber puberulum inflorescence. *Oriental Journal of Chemistry*, 29(1), 89–92. <https://doi.org/10.13005/ojc/290114>
- Santosh Kumar, S. C., Srinivas, P., Negi, P. S., & Bettadaiah, B. K. (2013). Antibacterial and antimutagenic activities of novel zerumbone analogues. *Food Chemistry*, 141(2), 1097–1103. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2013.04.021>
- Shieh, Y. H., Huang, H. M., Ching-Chiung Wang, Lee, C. C., Fan, C. K., & Lee, Y. L. (2017). Corrigendum to “Zerumbone enhances the Th1 response and ameliorates ovalbumin-induced Th2 responses and airway inflammation in mice” [Int. Immunopharmacol. 24 (2015) 383–391](S1567576914005050)(10.1016/j.intimp.2014.12.027). *International Immunopharmacology*, 50, 371. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.07.015>
- Sidahmed, H. M. A., Hashim, N. M., Abdulla, M. A., Ali, H. M., Mohan, S., Abdelwahab, S. I., Taha, M. M. E., Fai, L. M., & Vadivelu, J. (2015). Antisecretory, Gastroprotective, Antioxidant and Anti-Helicobacter Pylori Activity of Zerumbone from Zingiber Zerumbet (L.) Smith. *PLOS ONE*, 10(3), e0121060. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0121060>
- Sivasothy, Y., Awang, K., Ibrahim, H., Thong, K. L., Fitrah, N., Koh, X. P., & Tan, L. K. (2012). Chemical composition and antibacterial activities of essential oils from Zingiber spectabile Griff. *Journal of Essential Oil Research*, 24(3), 305–313. <https://doi.org/10.1080/10412905.2012.676803>
- Sriphana, U., Pitchuanom, S., Kongsaree, P., & Yenjai, C. (2013). Antimalarial activity and cytotoxicity of zerumbone derivatives. *ScienceAsia*, 39(1), 95–99. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2013.39.095>
- Tzeng, T. F., Liou, S. S., Chang, C. J., & Liu, I. M. (2013a). The Ethanol Extract of Zingiber zerumbet Attenuates Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/340645>
- Tzeng, T. F., Liou, S. S., Chang, C. J., & Liu, I. M. (2013b). Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by reducing the hyperglycemia-induced inflammatory response. *Nutrition and Metabolism*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-10-64/FIGURES/6>
- Wahab, I. M. A., Nordin, M. F. M., Zaini, N., Shameli, K., Amir, S. N. K. M., Ahmad, N., Uyun, & Mokhtar, N. (2022). A Comparative Study on Zerumbone Concentration, Radical Scavenging Activity and Total Phenolic Content of Zingiber Zerumbet Extracted via Green and Conventional Extraction. *Journal of*

Advanced Research in Applied Sciences and Engineering Technology, 27(1), 1–8.
<https://doi.org/10.37934/araset.27.1.18>

Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 13(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>