

Jurnal **HEALTH & SPORT**

VOLUME 3, NOMOR 2, AGUSTUS 2011

Penjasor Sebagai Alat Pengembang Kecakapan Hidup Remaja
(**Sarjan Mile**)

Tingkat Kecemasan Pasien Dengan Tindakan Hemodialisa
Di BLUD RSUD Dr. M.M Dunda Kabupaten Gorontalo
(**Ratnawati**)

Pengembangan Bahan Ajar Untuk Mata Kuliah Bola Voli II
Pada Mahasiswa Jurusan Pendidikan Keolahragaan
Universitas Negeri Gorontalo
(**Suriyadi Datau**)

Apotek Tanpa Pelayanan Apoteker
(**Nur Rasdianah**)

Pengaruh Metode Pembelajaran dan Jenis Kelamin
Terhadap Motivasi Belajar Penjasorkes Materi Atletik Nomor Lompat Jauh
Di Sekolah Dasar
(**Risna Podungge**)

Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Daun Sirih
Terhadap Daya Hambat Escherichia coli
(**Dian Saraswati**)

Pengembangan Model Permainan Bola Basket Taki
Sebagai Media Pembelajaran Pendidikan Jasmani, Olahraga dan
Kesehatan Siswa Sekolah Dasar Kelas Atas Di Kota Gorontalo
(**Mirdayani Pauweni**)

Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.)
Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)
(**Widysusanti Abdulkadir dan Febriyanti R. Polontalo**)

Jurnal Health & Sport

Volume 3, Nomor 2 Agustus 2011

ISSN : 2086-9983

DAFTAR ISI

PENGANTAR REDAKSI	i
DAFTAR ISI	iii
Penjasor Sebagai Alat Pengembang Kecakapan Hidup Remaja..... <i>Sarjan Mile</i>	285 - 293
Tingkat Kecemasan Pasien Dengan Tindakan Hemodialisa Di BLUD RSUD Dr. M.M Dunda Kabupaten Gorontalo..... <i>Ratnawati</i>	294 - 304
Pengembangan Bahan Ajar Untuk Mata Kuliah Bola Voli II Pada Mahasiswa Jurusan Pendidikan Keolahragaan Universitas Negeri Gorontalo..... <i>Suriyadi Datau</i>	305 - 313
Apotek Tanpa Pelayanan Apoteker	314 - 320
<i>Nur Rasdianah</i>	
Pengaruh Metode Pembelajaran dan Jenis Kelamin Terhadap Motivasi Belajar Penjasorkes Materi Atletik Nomor Lompat Jauh Di Sekolah Dasar	321 - 330
<i>Risna Podungge</i>	
Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Daun Sirih Terhadap Daya Hambat <i>Escherichia coli</i>	331 - 338
<i>Dian Saraswati</i>	
Pengembangan Model Permainan Bola Basket Taki Sebagai Media Pembelajaran Pendidikan Jasmani, Olahraga dan Kesehatan Siswa Sekolah Dasar Kelas Atas Di Kota Gorontalo	339 - 348
<i>Mirdayani Pauweni</i>	
✓ Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Bunga Rosela (<i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn.) Pada Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>)	349 - 362
<i>Widysusanti Abdulkadir dan Febriyanti R. Polontalo</i>	

J. Health and Sport	Vol. 3	Nomor 2	Hal. 285 – 362	Gorontalo Agustus 2011	ISSN : 2086-9983
---------------------	--------	---------	----------------	---------------------------	------------------

UJI EFEK ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)

Widysusanti Abdulkadir
Febriyanti R. Polontalo

Dosen Farmasi, Universitas Negeri Gorontalo
Email : widysusanti@rocketmail.com

ABSTRACT

An antiinflammatory effect test of rosela flowers (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) on male rats (*Rattus norvegicus*) had been carried out. The aim of this research is to assay anti-inflammatory effect of rosela extract flowers based on the reduction volume of legs edema in male rats which induced with albumin. 15 male rats divided into 5 groups and each group consisted of 3 rats. Control group was given Na-CMC 1% w/v, 2nd, 3rd and 4th groups were given rosela extract flowers each 2,5% w/v, 5% w/v and 7,5% w/v respectively and 5th group was given natrium diclofenac suspension as positive control. All treatment were given orally with dosage 3 ml/100 g body weight. Legs of male rats was signed and measured as first volume using platysmometer, one hour later 0,2 mL albumin solution 1% v/v was injected by intraplantary into legs of male rats to induce inflammation and measured as edema volume. Measurement of legs volume was conduct 3 hours with interval 30 minutes. The results showed that all the concentration of rosella extract flowers were reduced the edema volume, the effect of reduction edema volume rosela extract flowers 7,5% w/v better than the effect of diclofenac suspension statifically.

Kata Kunci : *Hibiscus sabdariffa* Linn, *Rattus norvegicus*

Indonesia dikenal sebagai negara tropis yang kaya dengan berbagai jenis tumbuhan, banyak diantaranya telah dimanfaatkan untuk obat tradisional. Penggunaan obat tradisional sudah dikenal sejak dahulu kala dan sejauh ini penggunaannya masih berdasarkan atas pengalaman nenek moyang yang pada mulanya hanya ditemukan secara kebetulan. Dari tahun ke tahun, penelitian tumbuhan obat makin meningkat, dengan maksud untuk memperoleh data yang dapat menunjang dan membuktikan kebenaran tumbuhan tersebut sebagai obat. Meskipun tidak diketahui secara rinci, tetapi pendekatan secara farmakologi dapat memberikan informasi dari kegunaan tumbuhan tersebut (1, 2)

Pengobatan tradisional dengan menggunakan bahan obat sebagai obat

merupakan alternatif yang paling baik dalam menyembuhkan penyakit, termasuk inflamasi. Inflamasi adalah suatu respon jaringan terhadap rangsangan fisik atau kimiawi sel. Rangsangan ini menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, seperti prostaglandin, histamin yang menimbulkan reaksi radang berupa panas (*kalor*), nyeri (*dolor*), merah (*rubor*), bengkak (*tumor*) dan hilangnya fungsi sel (*functio laesa*).

Sejumlah efek samping dari penggunaan obat sintetik golongan AINS (Antiinflamasi Non Steroid) terjadi pada lambung, usus, ginjal dan fungsi trombosit. Efek samping tersebut meliputi efek ulkorogen yaitu mual, muntah, nyeri lambung, gastritis, gangguan fungsi ginjal, agregasi trombosit, reaksi kulit, bronkokonstriksi dan gangguan fungsi hati. Salah

satu cara untuk menghindari hal tersebut adalah mencari sumber obat baru khususnya dari bahan obat tradisional.(3)

Bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) yang umumnya dikonsumsi dengan cara diseduh seperti teh ternyata mempunyai manfaat untuk mengobati berbagai penyakit, diantaranya hipertensi, kejang, rheumatik, gangguan kencing dan pencernaan, mengobati kaki pecah-pecah dan luka bakar ringan serta mempercepat pematangan bisul. Bunga tersebut mengandung campuran asam sitrat dan asam malat, *anthocyanine*, vitamin C, *flavonol glucoside*, *flavonoid gossypetine*, *hibiscetine* dan *sabdaretine*, protein, besi dan kalsium. (4)

Bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) yang umumnya dikonsumsi dengan cara diseduh seperti teh ternyata mempunyai manfaat untuk mengobati berbagai penyakit, diantaranya hipertensi, kejang, rheumatik, gangguan kencing dan pencernaan, mengobati kaki pecah-pecah dan luka bakar ringan serta mempercepat pematangan bisul. Bunga tersebut mengandung campuran asam sitrat dan asam malat, *anthocyanine*, vitamin C, *flavonol glucoside*, *flavonoid gossypetine*, *hibiscetine* dan *sabdaretine*, protein, besi dan kalsium. (4)

Keamanan penggunaan bunga rosela telah dibuktikan oleh beberapa penelitian. Diantaranya Dahiru yang membuktikan kemampuannya sebagai hepatoprotektor (5). Prometta yang telah membuktikan bahwa ekstrak bunga rosela dengan dosis 250-1000 mg/Kg/hari tidak memiliki efek merusak pada hati, ginjal dan sistem hematologi (6). Ologundudu yang meneliti kandungan bunga rosela terdiri dari *flavonoids gossypetine*, *hibiscetine*, *anthocyanine* dan *sabdaretine* berfungsi sebagai antioksidan (7). Minka yang membuktikan efek proteksi sel melawan tekanan oksidasi pada tikus dan peningkatan faktor immunomodulasi(8). Reamongkol W. juga telah membuktikan bahwa ekstrak bunga

rosela mempunyai aktivitas antipiretik dengan cara penghambatan sintesa prostaglandin (9). Sehingga diduga bahwa bunga rosela juga dapat berfungsi sebagai antiinflamasi.

Permasalahan yang timbul dari uraian di atas apakah bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) dapat berefek sebagai antiinflamasi. Berdasarkan hal tersebut telah dilakukan uji efek antiinflamasi ekstrak etanol bunga rosela pada tikus putih jantan. Metode pengujian efek antiinflamasi yang digunakan berdasarkan pada kemampuan ekstrak etanol bunga rosela untuk mengurangi atau menekan derajat edema yang diinduksi pada hewan percobaan.

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui efek antiinflamasi ekstrak etanol bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) terhadap tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) dengan tujuan untuk melengkapi informasi ilmiah tentang tanaman rosela agar dapat dikembangkan sebagai obat yang terbukti aman dan berkhasiat, serta dapat memberikan kontribusi dalam rangka peningkatan derajat kesehatan masyarakat.

Regnum	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Class	: Dicotyledoneae
Subclass	: Dialypetalae
Ordo	: Malvales
Famili	: Malvaceae
Genus	: Hibiscus
Spesies	: <i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn. (10)
Sunda	: Gamet Walanda
Ternate	: Kasturi roriha
Jawa Tengah	: Merambos hijau
Sumatra Selatan	: Kesewjawe
Sumatra Barat	: Asam jarot
Betawi	: Gamet (10)

Bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) mengandung flavonoid seperti gossypetin, hibiscetine, sabdaretin, gossytrin, hibiscin dan hibiscritin juga antosianin seperti

sianidin-diglukosida dan sianidin-glukosil-rutinosid, protein, besi dan kalsium. (7)

Hibiscus sabdariffa Linn. digunakan sebagai obat hipertensi, aprodisiaka, digestif, diuretik, gangguan hati, kanker, dispepsia, disuria, demam, neurosis, laksatif. (11)

Inflamsi atau radang merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik. Inflamsi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan dan mengatur derajat perbaikan. Inflamasi dicetuskan oleh pelepasan mediator kimiawi dari jaringan yang rusak. (14)

Respon inflamasi terjadi dalam 3 fase, masing-masing fase dimediasi oleh mekanisme yang berbeda. Fase yang pertama adalah fase transien akut, yang ditandai dengan vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler. Fase akut berlangsung cepat dimulai 1 sampai 30 menit sejak terjadi perubahan-perubahan pada jaringan dan berakhir 15 sampai 30 menit dan kadang-kadang sampai 60 menit kemudian. Volume darah yang membawa leukosit ke daerah inflamasi bertambah, dengan gejala klinis di sekitar jaringan berupa rasa panas dan warna kemerahan. Aliran darah menjadi lebih lambat, leukosit beragregasi di sepanjang dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah kehilangan tekstur. Peningkatan permeabilitas kapiler disebabkan kontraksi sel-sel endotel sehingga menimbulkan celah-celah bermembran. Permeabilitas kapiler ditingkatkan oleh histamin, serotonin, bradikinin, sistem pembekuan dan komplemen dibawah pengaruh faktor Hageman dan SRS-A. Larutan mediator dapat mencapai jaringan karena meningkatnya permeabilitas kapiler dengan gejala klinis berupa edema.

Fase yang kedua adalah fase sub-akut, yang ditandai adanya infiltrasi leukosit dan sel fagositik, yaitu sel polimorfonuklear dan monosit ke dalam jaringan. Fase ini berlangsung

lambat, mulai dari beberapa jam sampai beberapa hari misalnya karena pengaruh stimulus bakteri. Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler masih berlangsung. Selain itu aliran darah lambat, pendarahan dan terjadi kerusakan jaringan yang ekstensif. Migrasi fagosit diaktivasi oleh salah satu fragmen dari komponen-komplemen, Untuk lekosit polimorfonuklear yaitu C3 a. Selain itu LTB4 dan PAF ikut berperanan. Fagosit bergerak pada permukaan sel endotel, pada ujung depan mengecil dan memanjang sehingga dapat memasuki antar sel endotel kemudian melarutkan membran (diapedesis). Fagosit melepaskan diri dari antar sel, masuk ke jaringan dan berakumulasi.

Fase yang ketiga adalah fase proliferaatif kronik, ditandai terjadinya degenerasi dan fibrosis jaringan. Plasma setelah melewati dinding pembuluh darah yang permeabel sifatnya berubah disebut limfe inflamasi. Leukosit dan limfe inflamasi secara bersama membentuk eksudat inflamasi yang menimbulkan pembengkakan pada jaringan. Rasa nyeri disebabkan tertekannya serabut syaraf akibat pembengkakan jaringan. Kerusakan jaringan disebabkan fagositosis, enzim lisosomal dan radikal oksigen. (15)

Sebagai gejala reaksi meradang dapat diamati dengan tanda-tanda klinik berupa panas (*kolor*), kemerahan (*rubor*), bengkak (*tumor*), nyeri (*dolor*), dan kehilangan fungsi (*functio laesa*). Gejala-gejala ini merupakan akibat dari gangguan aliran darah yang terjadi karena kerusakan jaringan dalam pembuluh pengalir terminal, gangguan keluarnya plasma darah (*eksudasi*) ke dalam ruang ekstrasel akibat meningkatnya permeabilitas kapiler dan perangsangan reseptor nyeri (15). Setiap peradangan meliputi fenomena sebagai berikut (14):

A. Kerusakan mikrovaskular

Setiap ada cidera, terjadi rangsangan untuk dilepaskannya zat kimia tertentu yang akan

menstimulasi terjadinya perubahan jaringan pada reaksi radang tersebut. Zat-zat ini akan tersebar di dalam jaringan dan menyebabkan vasodilatasi pada arteriol. Mula-mula menyebabkan vasokonstriksi yang kemudian akan diikuti oleh vasodilatasi. Setelah beberapa menit terjadi dilatasi kapiler yang disebabkan oleh efek langsung dari bahan humoral terhadap dindingnya yang tipis. Dilatasi ini menimbulkan perubahan pada sel endotel pembuluh darah sehingga permeabilitas dinding pembuluh darah meningkat. Cairan plasma keluar ke jaringan sehingga tekanan hidrostatik darah lebih tinggi. dengan keluarnya cairan dari pembuluh darah, sel-sel darah merah akan berubah menjadi lebih lengket satu sama lain dan menggumpal.

Endotel kapiler merupakan suatu membran semipermeabel yang dapat dilalui air dan elektrolit secara bebas, sedangkan protein plasma hanya dapat lewat sedikit atau terbatas sekali. Tekanan osmotik darah lebih besar daripada tekanan osmotik limfe. Daya atau kesanggupan permeabilitas ini tergantung pada sel-sel endotel. Pada keadaan tertentu permeabilitasnya akan bertambah. Akibatnya protein plasma akan keluar dari kapiler dari kapiler sehingga tekanan koloid osmotik darah menurun dan sebaliknya tekanan osmotik cairan intersitium akan bertambah. Hal ini mengakibatkan makin bertambahnya cairan yang meninggalkan kapiler sehingga menimbulkan edema.

EKSUDASI CAIRAN PADA RADANG

Pada keadaan normal, permeabilitas dinding kapiler terbatas sehingga dapat dilalui oleh bermacam-macam zat tertentu, air, garam, asam amino, glukosa dan molekul lain yang kecil. Sedangkan protein hanya dilepaskan dalam jumlah sedikit sekali.

Adanya tekanan yang seimbang antara tekana hidrostatik (darah) dan tekanan osmotik koloid (protein plasma) di dalam pembuluh darah akan mengatur keluar masuknya

bermacam-macam cairan melalui membran endotelnya. Jika endotel rusak, misalnya karena proses radang, protein besar akan dilepas keluar dari aliran darah. Akibatnya, tekanan koloid osmotik dalam pembuluh darah menurun, karena hilangnya protein tadi sehingga tekanan hidrostatiknya menjadi tambah tinggi. Menurunnya tekanan koloid osmotik menyebabkan permeabilitas kapiler bertambah besar sehingga cairan eksudat akan keluar dari pembuluh darah dan berkumpul di dalam jaringan sekitar pembuluh darah, menimbulkan edema. Cairan yang terjadi akibat radang dinamakan eksudat, sedangkan cairan yang terjadi bukan karena radang dinamakan transudat. Pada transudat, proteinnya lebih sedikit ($< 1 \text{ g/100 mL}$) dan tidak dapat membeku.

B. Migrasi leukosit ke jaringan edema

Keluarnya cairan plasma masuk ke dalam jaringan akan meningkatkan viskositas darah sehingga sel darah menggumpal, akibatnya aliran darah menjadi lambat. Pada keadaan normal, sel darah mengalir secara aksial, yaitu berada di tengah pembuluh darah, sedangkan di tepinya berisi cairan bening. Sel darah putih yang lebih besar dari sel darah merah berada paling jauh dari dinding pembuluh darah, dikelilingi oleh sel darah merah. Jika terjadi suatu radang, akan terjadi perubahan distribusi sel-sel darah. Karena aliran darah yang lambat, sel darah merah akan menggumpal sehingga lebih besar dari sel darah putih. Akibatnya, sel darah putih akan terdesak ke pinggir, sedangkan sel darah merah pindah ke tengah. Makin lambat aliran darah, sel darah putih akan menempel pada sel endotel dinding pembuluh darah, makin lama makin banyak. Bersamaan dengan itu, terjadi pula perubahan aliran limfe. Makin banyak cairan eksudat terkumpul di jaringan, saluran limfe juga akan melebar.

Selama berlangsungnya fenomena inflamasi banyak mediator kimia yang dilepaskan secara lokal antara lain (16,17):

a. Histamin

Merupakan mediator kimia pertama yang dilepaskan setelah ada rangsangan peradangan. Histamin disintesa dari asam amino histidin dengan enzim dekarboksilase dalam sel mast dan basofil. Histamin dapat meningkatkan permeabilitas dinding kapiler yang mengakibatkan protein dan cairan plasma keluar ke ruang ekstra sel dan menimbulkan edema.

b. Serotonin

Didapat dari hidroksilasi dari triptofan menjadi 5-hidroksi triptofan (5-HTP) yang mengalami dekarboksilasi menjadi 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin). Seperti histamin, serotonin juga dapat meningkatkan permeabilitas kapiler. Dirosa dan kawan-kawan dalam eksperimennya menemukan bahwa udem akibat albumin bergantung pada dilepasnya histamin dan serotonin sekaligus pada stadium dini.

c. Bradikinin

Bila kinin diaktifkan berbentuk bradikinin. Bradikinin dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Bila disuntikkan dalam kulit bradikinin menyebabkan rasa nyeri. Bradikinin dapat dibuat inaktif dengan cepat oleh kininase yang terdapat dalam plasma dan jaringan.

d. Faktor kemotaktif

Faktor kemotaktif merupakan faktor yang penting sekali pada saat peradangan, dimana dalam proses ini dikeluarkan enzim lisosom yang dapat merubah komponen-komponen yang ada menjadi antigen dan menstimulasi sistem imun untuk memproduksi antibodi dan mensensitasi sel-sel selanjutnya untuk ikut menimbulkan proses peradangan. Zat kemotaktif kebanyakan merupakan protein dan polipeptida yang timbul oleh karena kerusakan jaringan atau infeksi. Hampir semua jenis sel darah putih terutama neutrofil dan

monosit dipengaruhi oleh faktor-faktor kemotaktif yang paling reaktif terhadap rangsangan kemotaktif.

e. Prostaglandin

Prostaglandin dan senyawa yang berkaitan diproduksi dalam jumlah kecil oleh semua jaringan. Umumnya bekerja lokal pada jaringan tempat prostaglandin tersebut disintesis, dan cepat dimetabolisme menjadi produk inaktif pada tempat kerjanya.

Asam arakidonat merupakan suatu asam lemak 20-karbon, adalah prekursor utama prostaglandin dan senyawa yang berkaitan. Asam arakidonat terdapat dalam komponen fosfolipid membran sel terutama fosfatidil inositol dan kompleks lipid lainnya. Asam arakidonat bebas dilepaskan dari jaringan fosfolipid oleh kerja fosfolipase A₂ dan hasil hidrolase lainnya, melalui suatu proses yang dikontrol oleh hormon dan rangsangan lain. Ada dua jalan utama sintesis eikosanoid dari asam arakidonat:

1. **Jalan siklo-oksigenase** : enzim siklo-oksigenase mengkonversi asam arakidonat menjadi zat antara endoperoxida tak stabil (PGG₂ dan PGH₂). Kemudian zat tersebut dimetabolisme menjadi prostaglandin (PGF₂, PGI₂ dan prostasiklin) atau tromboksan.
2. **Jalan lipoksigenase** : enzim lipoksigenase mengubah asam arakidonat ke seri HPTE yang kemudian dimetabolisme lebih lanjut ke seri HETE yang berhubungan atau ke leukotrien.

Pengobatan Inflamasi

Obat-obat antiinflamasi adalah golongan obat yang memiliki aktifitas menekan atau mengurangi peradangan. Aktifitas ini dapat dicapai melalui beberapa cara, yaitu menghambat pembentukan mediator radang prostaglandin, menghambat migrasi sel-sel leukosit ke daerah radang, menghambat pelepasan prostaglandin dari sel-sel tempat pembentukannya. (18)

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat antiinflamasi dibagi ke dalam dua kelompok besar yakni (19):

1. Obat antiinflamasi golongan steroid yang terutama

Obat golongan ini bekerja dengan menghambat pelepasan prostaglandin dari sel-sel sumbernya. Yang termasuk obat antiinflamasi steroid antara lain adalah kortison asetat, hidrokortison, prednison, deksametason, betametason dan sebagainya.

2. Obat antiinflamasi golongan non steroid

Bekerja melalui mekanisme yang lain seperti inhibisi siklooksigenase yang berperan pada biosintesis prostaglandin. Yang termasuk obat antiinflamasi non steroid antara lain asam setil salisilat, natrium diklofenak, indometason, ibuprofen, meklofenamat, fenil butason dan lain-lain.

Mekanisme obat antiinflamasi non steroid, mengurangi respon komponen vaskuler dan cairan radang, mengurangi vasodilatasi dari stimulus radang karena hubungan dengan mediator berkurang, mengurangi bengkak pada sendi yang meradang, mengurangi pembentukan kinin dan prostaglandin tetapi biasanya efek ini diikuti dengan terjadinya efek samping dan gejala-gejala intoksikasi. (20)

Mekanisme obat antiinflamasi non steroid, pada umumnya menghambat biosintesis prostaglandin terutama pada perubahan asam arakidonat menjadi PGG₂. Kebanyakan obat-obat antiinflamasi non steroid juga mempunyai aktifitas analgesik, antipiretik, dan hampir semua menyebabkan efek samping gangguan saluran cerna berupa tukak lambung.

Obat antiinflamasi non steroid dibagi menjadi lima golongan, yaitu (21):

- 1) Salisilat dan salisilamid, derivatnya yaitu asetosal (aspirin), salisilamid, diflusal.
- 2) Para aminofenol, derivatnya yaitu asetaminofen dan fenasetin.

- 3) Antirematik non steroid dan analgetik lainnya, yaitu asam mefenamat dan meklofenamat, ketoprofen, ibuprofen, naproksen, indometasin, piroksikam dan glafenin.

- 4) Obat pirai dibagi dua yaitu obat yang menghentikan inflamasi akut, misalnya kolkisin, fenilbutazon, oksifenbutazon dan obat yang mempengaruhi asam urat, misalnya probenesid, alopurinol dan sulfinpurazon.

Natrium Diklofenak (20,21)

Natrium diklofenak adalah obat antiinflamasi nonsteroid yang mengandung garam kalium dari diklofenak. Obat ini memiliki efek analgesik dan antiinflamasi.

Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat sintesis prostaglandin, mediator yang berperan penting dalam proses terjadinya inflamasi, nyeri dan demam. Natrium diklofenak akan diabsorpsi dengan cepat dan lengkap dalam jumlah yang diabsorpsi tidak berkurang jika diberikan bersama dengan makanan. Kadar puncak obat dalam $\frac{1}{2}$ - 1 jam. Ikatan protein 99,7% dan waktu paruh 1-2 jam. Pemberian dosis berulang tidak menyebabkan akumulasi, eliminasi terutama melalui urin.

Indikasi

Sebagai pengobatan jangka pendek untuk kondisi-kondisi akut sebagai berikut:

1. Nyeri inflamasi setelah trauma seperti terkilir
2. Nyeri dan inflamasi setelah operasi, seperti operasi gigi atau tulang

Sebagai adjuvant pada nyeri inflamasi yang berat dari infeksi telinga, hidung, atau tenggorokan misalnya tonsilofaringitis dan otitis.

Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap zat aktif dan tukak lambung. Juga dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat tercetusnya serangan asma,

urtikaria atau rhinitis akut akibat obat-obat nonsteroid lainnya.

Efek Samping

Saluran pencernaan berupa nyeri epigastrium, gangguan saluran cerna seperti mual, muntah, diare, kejang perut, dyspepsia, perut kembung dan anoreksia. Saluran saraf pusat dan perifer berupa sakit kepala dan vertigo.

Interaksi Obat

Apabila diberikan bersamaan dengan preparat yang mengandung lithium atau digoksin, kadar obat-obat tersebut dalam plasma meningkat tetapi tidak dijumpai adanya gejala kelebihan dosis. Beberapa obat antiinflamasi nonsteroid dapat menghambat aktivitas dari diuretik. Uji klinik memperlihatkan bahwa diklofenak dapat diberikan bersamaan dengan anti diabetik oral tanpa mempengaruhi efek klinis dari masing-masing obat.

Dosis

Umumnya takaran permulaan untuk dewasa 100-150 mg sehari. Pada kasus-kasus yang sedang, juga untuk anak-anak di atas usia 14 tahun 75-100 mg sehari pada umumnya sudah mencukupi. Dosis seharian harus diberikan dengan dosis terbagi 2-3 kali. Tablet sebaiknya diberikan sebelum makan.

Pengujian efek antiinflamasi

Metode pengujian efek antiinflamasi suatu bahan calon obat dilakukan berdasarkan kemampuan obat uji mengurangi atau menekan derajat edema pada hewan percobaan. Induksi edema dilakukan pada kaki hewan percobaan dalam hal ini tikus, dengan cara menyuntikan larutan albumin putih telur secara intraplantar. Kemudian obat diberikan secara oral. Ukuran edema kaki tikus diukur dengan alat yang bekerja berdasarkan hukum Arhimedes (platysmometer) (22).

Perbedaan metode pengujian terletak pada cara menginduksi edema pada hewan percobaan, yaitu induksi secara kimia (menggunakan berbagai bahan kimia dan berbagai cara pemberian induktor), secara fisika (penyinaran radiasi ultraviolet), secara mekanik dan induksi oleh mikroba (ajuvan Freund) (22).

Efek antiinflamasi obat uji ditunjukkan oleh kemampuannya mengurangi edema yang diinduksi pada kaki hewan uji.

Bahan yang dapat digunakan sebagai penginduksi antara lain :

a. Complete Freund's Adjuvant

Complete Freund's Adjuvant adalah emulsi air dalam minyak yang mengandung *Mycobacterium butyricum* yang digunakan untuk meningkatkan antigen dan menstimulasi respon imun yang lebih baik dibandingkan dengan antigen saja. Injeksi CFA pada hewan percobaan akan memberikan respon inflamasi yang sangat keras. Untuk itu, pada percobaan antiinflamasi injeksi pada telapak kaki dibenarkan secara ilmiah jika hanya diberikan pada satu kaki saja pada tiap percobaan.

b. Karagen

Karagen adalah senyawa polisakarida yang berasal dari rumput laut *Chondrus crispus*. Karagen diperoleh sebagai hasil ekstraksi karaginofit dengan air dan larutan alkali. Proses ekstraksi karagen dilakukan melalui proses modifikasi dengan alkali, filtrasi, presipitasi atau koagulasi dengan alkohol, pengeringan dan terakhir penghancuran menjadi tepung karagen.

Pada umumnya karagen dapat berinteraksi dengan makromolekul yang bermuatan, misalnya protein sehingga mampu memberikan jenis pengaruh seperti peningkatan viskositas, pembentukan gel, pengendapan dan stabilitas.

c. Albumin Putih telur

Albumin merupakan jenis Protein terbanyak di dalam plasma yang mencapai kadar 60%. Manfaatnya untuk pembentukan jaringan sel baru. Didalam ilmu kedokteran, albumin ini dimanfaatkan untuk mempercepat

pemulihan jaringan sel tubuh yang rusak. Albumin juga berperan mengikat obat-obatan serta logam berat yang tidak mudah larut dalam darah. Albumin adalah istilah untuk suatu jenis protein yang larut dalam air. Albumin dapat ditemukan dalam putih telur dan darah manusia. Secara teknis albumin putih telur dikenal sebagai ovalbumin.

Ovalbumin adalah protein penting dalam beberapa bidang penelitian yang berbeda, antara lain :

- 1) Studi umum struktur protein dan sifatnya (karena tersedia dalam jumlah besar).
- 2) Studi struktur dan fungsi serpin (fakta bahwa ovalbumin tidak menghambat protease berarti dapat membandingkan strukturnya dari penghambatan serpins, sehingga karakteristik struktural yang diperlukan untuk inhibisi dapat ditentukan).
- 3) Proteomics (ovalbumin telur ayam biasanya digunakan sebagai penanda bobot molekul untuk kalibrasi elektroforesis gel).
- 4) Imunologi (biasanya digunakan untuk merangsang reaksi alergi dalam berbagai penelitian, misalnya model didirikan alergen untuk saluran napas hiper-responsif AHR).

d. Venom ular

Venom merupakan zat yang diperoleh dari spesimen *B. asper* dewasa yang berada di bagian Pacific Costa Rica dan hidup di kolam lebih dari 40 individu. Pada kondisi dingin, venom dapat bertahan pada suhu -20°C . Venom memediasi enzim cyclooxygenase produksi eucosanoid lipooxygenase dan mengaktivasi alfa 1 dan 2 reseptor adrenergik.

METODE

Alat-alat yang digunakan adalah bejana maserasi, seperangkat alat gelas, rotavapor (*Buchii*), spoit oral, spoit injeksi, timbangan analitik (*Sartorius*), timbangan hewan (*Barkel*), stopwatch, platysmometer. Bahan yang

digunakan adalah alkohol 70%, Ekstrak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.), albumin putih telur, Natrium Karboksi Metil Selulosa (Na-CMC), air suling, aqua pro injeksi dan tablet natrium diklofenak.

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan. Sampel penelitian yang digunakan berupa bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) diperoleh dari kota Nganjuk provinsi Jawa Timur. Sampel yang telah dikumpulkan dicuci bersih, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan tanpa sinar matahari langsung, lalu diserbukkan dengan derajat halus serbuk 4/18.

Sampel berupa bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) yang telah dirajang, sebanyak 250 g dimasukkan ke dalam bejana maserasi lalu ditambahkan etanol 70% hingga seluruh bahan terendam. Wadah maserasi ditutup rapat dibiarkan selama 3 hari, disimpan ditempat yang tidak terkena sinar matahari langsung sambil sering diaduk. Setelah 3 hari, sari disaring ampasnya dimaserasi lagi dengan menggunakan pelarut yang baru sampai diperoleh sari terakhir yang tidak berwarna. Ekstrak etanol yang diperoleh kemudian dikumpulkan, diuapkan dengan menggunakan rotavapor kemudian diangin-anginkan sampai diperoleh ekstrak etanol kental.

Sebanyak 1 gram Na-CMC dimasukkan ke dalam 50 mL air suling panas sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan pengaduk elektrik hingga terbentuk larutan koloidal, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, volumenya dicukupkan dengan air suling hingga 100 mL. Sebanyak 1 gram putih telur ditambahkan aqua pro injeksi sebanyak 50 mL, dihomogenkan kemudian dicukupkan volumenya hingga 100 mL. Tablet natrium diklofenak sebanyak 20 tablet dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Setelah itu, semua tablet natrium diklofenak dimasukkan ke dalam lumpang dan digerus sampai homogen. Kemudian ditimbang 127,8 mg untuk

mendapatkan konsentrasi yang setara 0,018% b/v. Selanjutnya dimasukkan ke dalam lumpang lalu ditambahkan sedikit demi sedikit larutan koloidal Na-CMC 1% sambil diaduk hingga homogen. Hasilnya dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL dan dicukupkan volumenya.

Suspensi ekstrak bunga rosela dibuat dalam konsentrasi 2,5% b/v, 5% b/v dan 7,5% b/v. Untuk membuat suspensi ekstrak bunga rosela 2,5% b/v, ditimbang 2,5 g ekstrak lalu dimasukkan ke dalam lumpang kemudian digerus sambil ditambahkan sedikit demi sedikit Na-CMC 1% b/v hingga homogen. Sediaan yang homogen, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, lumpang dibilas dan dicukupkan volumenya dengan Na-CMC 1% b/v. Begitupun pembuatan suspensi dengan konsentrasi 5% b/v dan 7,5% b/v dengan penimbangan masing-masing 5 g dan 7,5 g.

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang sehat dengan bobot badan berkisar 350-400 gram. Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 15 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 3 ekor.

1. Sebelum diberi perlakuan tikus dipuasakan selama 18 jam, air minum tetap diberikan kemudian ditimbang bobot badan awal lalu diberi tanda batas pada kaki tikus dan dilakukan pengukuran telapak kaki awal.
2. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif diberikan larutan koloidal Na-CMC sebanyak 5 mL/400 g BB secara oral masing-masing 3 replikasi. Kelompok 2 sebagai kelompok uji diberikan ekstrak

etanol bunga rosela dengan konsentrasi 2,5 % sebanyak 5 mL/400 g BB secara oral masing-masing 3 replikasi. Kelompok 3 menerima ekstrak etanol bunga rosela dengan konsentrasi 5 % sebanyak 5 mL/400 g BB secara oral masing-masing 3 replikasi. Kelompok 4 menerima ekstrak etanol bunga rosela dengan konsentrasi 7,5 % sebanyak 5 mL/400 g BB secara oral masing-masing 3 replikasi. Kelompok 5 sebagai kontrol positif diberikan suspensi natrium diklofenak setara 0,018% sebanyak 5 mL/400 g BB secara oral masing-masing 3 replikasi.

3. Setelah 1 jam perlakuan kemudian diinduksikan larutan albumin putih telur 1% v/v sebanyak 0,2 mL secara intraplantar pada telapak kaki tikus, lalu dicelupkan ke dalam raksa sampai tanda batas untuk mengukur volume udem kaki tikus (sebagai volume udem setelah pemberian albumin putih telur).

Volume edema di telapak kaki tikus diukur dengan cara mencelupkannya ke dalam alat platysmometer sampai tanda batas setiap 30 menit selama 3 jam. Volume udem diukur berdasarkan kenaikan raksa.

Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik dengan menggunakan Rancangan Anak Lengkap (RAL).

HASIL DAN PEMBAHASAN

DATA HASIL PENURUNAN VOLUME

UDEM TELAPAK KAKI TIKUS

Tabel. Penurunan volume udem telapak kaki tikus setelah pemberian Na-CMC, ekstrak bunga rosella dan natrium diklofenak

Perlakuan	Replikasi	BB	Vol. kaki sebelum induksi I (mm ³)	setelah induksi (mm ³)	Penurunan volume kaki (Setelah Pemberian Sediaan) selama 3 jam dengan selang waktu 30 menit						Penurunan volume kaki		
					0	1	2	3	4	5	6	Selisih (mm ³)	Persentase (%)
Na-CMC 1%	1	400	79,48	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	0,00	00,00
	2	360	63,58	111,27	111,27	111,27	111,27	111,27	111,27	111,27	111,27	0,00	00,00
	3	390	79,48	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	127,17	0,00	00,00
	rata-rata	383,333	74,18	121,87	121,87	121,87	121,87	121,87	121,87	121,87	121,87	0,00	00,00
Bunga rosela 2,5%	1	390	63,58	127,17	111,27	111,27	95,38	95,38	95,38	79,48	63,58	63,59	50,00
	2	370	63,58	111,27	95,38	111,27	95,38	95,38	79,48	63,58	63,58	67,69	42,86
	3	400	79,48	111,27	111,27	111,27	95,38	95,38	95,38	79,48	79,48	31,79	28,57
	rata-rata	386,667	68,88	116,57	105,97	111,27	95,38	95,38	90,08	74,18	68,88	54,36	40,48
Bunga rosela 5%	1	400	79,48	127,17	95,38	95,38	95,38	79,48	79,48	79,48	79,48	31,79	37,50
	2	360	63,58	111,27	95,38	95,38	95,38	79,48	79,48	79,48	63,58	47,69	42,86
	3	390	79,48	127,17	111,27	95,38	111,27	95,38	95,38	79,48	79,48	47,69	50,00
	rata-rata	383,333	74,18	121,87	100,68	95,38	90,08	84,78	84,78	79,48	74,18	42,39	43,45
Bunga rosela 7,5%	1	400	63,58	127,17	111,27	95,38	79,48	63,58	63,58	63,58	63,58	63,59	50,00
	2	380	63,58	127,17	111,27	95,38	79,48	79,48	79,48	63,58	63,58	63,59	50,00
	3	370	63,58	111,27	95,38	95,38	79,48	79,48	79,48	63,58	63,58	47,69	42,86
	rata-rata	383,333	63,58	121,87	105,97	95,38	79,48	74,18	74,18	63,58	63,58	58,29	47,62
Natrium Diklofenak	1	370	63,58	127,17	95,38	95,38	95,38	79,48	79,48	79,48	63,58	63,59	50,00
	2	400	79,48	127,17	95,38	95,38	95,38	79,48	79,48	79,48	79,48	47,69	37,50
	3	380	63,58	127,17	95,38	95,38	79,48	79,48	79,48	63,58	63,58	63,58	50,00
	rata-rata	383,333	68,88	127,17	95,38	95,38	90,08	79,48	79,48	74,18	68,88	58,28	45,83

Hasil Penelitian

Hasil pengamatan yang diperoleh berupa penurunan volume udem pada kaki tikus setelah pemberian Na-CMC 1% b/v, ekstrak bunga rosela 2,5% b/v, 5% b/v, 7,5% b/v dan suspensi natrium diklofenak setara 0,045% b/v sebagai berikut :

1. Kelompok I yang diberi Na-CMC 1% b/v sebagai kontrol negatif menghasilkan penurunan volume udem dengan rata-rata persentase 21,43% selama 3 jam pengamatan.
2. Kelompok II yang diberi ekstrak bunga rosela 2,5% menghasilkan penurunan volume udem dengan rata-rata persentase 40,48% selama 3 jam pengamatan.
3. Kelompok III yang diberi ekstrak bunga rosela 5% menghasilkan penurunan volume udem dengan rata-rata persentase 43,45% selama 3 jam pengamatan.
4. Kelompok IV yang diberi ekstrak bunga rosela 7,5% menghasilkan penurunan volume udem dengan rata-rata persentase 47,62% selama 3 jam pengamatan.
5. Kelompok V yang diberi suspensi natrium diklofenak setara 0,045% menghasilkan penurunan volume udem dengan rata-rata persentase 45,83% selama 3 jam pengamatan.

Pembahasan

Udem adalah salah satu gejala adanya inflamasi (radang). Jika suatu obat dapat menurunkan udem yang diinduksikan dengan albumin putih telur berarti obat tersebut mempunyai efek antiradang. Derajat efektifitas obat antiradang tergantung pada besarnya penurunan udem oleh obat tersebut.

Pengujian antiradang dilakukan dengan metode yang menggunakan tikus putih sebagai hewan uji dan putih telur sebagai penyebab udem, karena albumin pada putih telur akan menstimulasi sistem imun untuk memproduksi antibodi dan mensensitasi sel mast untuk menimbulkan proses peradangan. Selain itu,

udem yang ditimbulkan mudah diamati. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biofarmasi Universitas Hasanuddin. Sebelum perlakuan, masing-masing tikus dipuasakan selama kurang lebih 18 jam. Hal ini untuk menghindari kemungkinan adanya pengaruh makanan terhadap kandungan bahan berkhasiat pada bunga rosela yang dapat mempengaruhi efek antiinflamasi yang ditimbulkan. Selain itu, untuk memudahkan selama pemberian ekstrak bunga rosela secara oral pada tikus.

Uji efek antiinflamasi ekstrak bunga rosela dilakukan dengan pemberian suspensi ekstrak etanol secara peroral 5 ml/400 g BB dalam beberapa konsentrasi, kemudian disuntikkan larutan putih telur sebanyak 0,2 ml ke dalam kaki tikus secara intraplantar. Pemberian putih telur akan memacu prostaglandin sehingga menyebabkan inflamasi, ditandai dengan adanya pembengkakan pada kaki tikus.

Penelitian ini menggunakan natrium diklofenak sebagai pembanding dengan maksud untuk membandingkan efektivitas ekstrak bunga rosela dari beberapa konsentrasi dengan natrium diklofenak yang selama ini digunakan sebagai obat antiinflamasi. Natrium diklofenak digunakan sebagai pembanding karena obat ini memiliki aktivitas dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin terhambat.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, bahwa pemberian ekstrak bunga rosela 2,5%, 5% dan 7,5%, terjadi penurunan volume udem. Sedangkan pada konsentrasi 7,5% memperlihatkan penurunan udem yang lebih baik dibandingkan dengan suspensi natrium diklofenak setara 0,045% sebagai pembanding positif.

Berdasarkan hasil analisa dengan menggunakan desain rancangan acak lengkap (RAL) pada perlakuan selama 3 jam dengan interval waktu 30 menit menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bunga rosela 2,5%, 5% dan

7,5% dan natrium diklofenak 13,95 mg/400 gBB memberikan efek yang sangat nyata terhadap penurunan volume udem kaki tikus, yang dapat dilihat dari F hitung yang lebih besar dari F tabel.

Analisis antar perlakuan pada data perlakuan volume udem menggunakan Uji Beda Nyata Jarak Duncan (BNJD) antara perlakuan kontrol negative dan kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak bunga rosela pada konsentrasi 2,5% b/v, 5% b/v dan 7,5% b/v dan pemberian natrium diklofenak setara 0,045% memperlihatkan perbedaan nyata. Dimana, ekstrak etanol bunga rosela pada semua konsentrasi dan pembandingan positif natrium diklofenak memiliki hasil yang sangat signifikan dibandingkan pembandingan negatif Na-CMC 1% b/v.

Hal tersebut memperlihatkan bahwa penurunan volume udem kaki tikus akan semakin meningkat dengan penambahan konsentrasi, artinya ekstrak etanol bunga rosela dapat menurunkan volume udem akibat pemberian putih telur. Sehingga dapat dikatakan bahwa intensitas efek suatu obat berbanding lurus dengan dosisnya.

Adanya kesalahan dalam penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh kekurangtelitian dalam pengamatan volume udem karena kurang seajarnya mata saat mengamati kenaikan air raksa pada platysmometer. Selain itu, dapat juga disebabkan karena adanya hewan coba yang sulit ditenangkan sehingga

pada saat pengukuran, pemasukan kaki tikus pada air raksa tidak tepat pada maleolus lateralnya.

Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa seluruh kelompok konsentrasi ekstrak etanol bunga rosela memiliki potensi antiinflamasi. Hal ini diduga merupakan efek dari *flavonoid* sebagai salah satu bahan aktif bunga rosela yang dapat menghambat prostaglandin dan menghambat aktifitas enzim lipooksigenase yang merupakan jalur pertama menuju hormon eikosanoid.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa data secara statistik, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Pemberian ekstrak bunga rosela dengan konsentrasi 2,5%, 5% dan 7,5% mempunyai efek antiinflamasi.
2. Efek penurunan volume udem pada ekstrak bunga rosela 7,5% lebih baik dibandingkan efek yang ditimbulkan suspensi natrium diklofenak setara 0,045%.

Saran

Sebaiknya dilakukan penelitian tentang formulasi obat jadi yang mengandung ekstrak bunga rosela sebagai obat antiinflamasi. Selain itu juga, perlu dilakukan identifikasi kandungan kimia yang terdapat pada bunga rosela.

DAFTAR PUSTAKA

- Hariana AH. *Tumbuhan obat dan khasiatnya*. Penebar swadaya. Jakarta. 2004. hal 3-4
- Wiria MSS & Handoko T., Hipnotik – sedative dan alcohol. Di dalam : Ganiswarna SG, editor. *Farmakologi dan terapi*. Edisi V. Bagian Farmakologi Universitas Indonesia. Jakarta. 2007. hal.232-233
- Mycek M.J., Harvey RA & Champe CP. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Terjemahan oleh Azwar A&Huriawati H. Widya Medika. Jakarta. hal. 404-406
- Maryani H. *Khasiat dan manfaat rosela*. Agromedia Pustaka. Jakarta. 2005. hal. 15
- Dahiru D. Effect of *Hiibiscus sabradiffa* calyx extract on carbon tetrachloride

- induced liver damage. *Skripsi*. Department of Biochemistry, School of Pure and Applied Sciences, Federal University of Technology, Nigeria. 2003.hal. 27-33
- Prommetta P. Aqueous extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* Linn.: effects on hepatic cytochrome P450 and subacute toxicity in rats. *Skripsi*. Faculty of Pharmaceutical Sciences. Chulalongkom University. Thailand. 2006.hal. 8-18
- Ologundudu A. Effect of *Hibiscus sabdariffa* anthocyanins on 2, 4-dinitrophenylhydrazine-induced hematotoxicity in rabbits. Department of Biochemistry, Adekunle Ajasin University. Nigeria. 2009. hal. 40-44
- Minka NS. Protective influence of calyces of *Hibiscus sabdariffa* Linn. Against oxidative factor. *Skripsi*. Department of Veterinary Phisiology and Pharmakology. Ahmadu Bello University. Nigeria. 2007.hal 7-10
- Reanmongkol W. Antipyretic activity of the extracts of *Hibiscus sabdariffa* calyces L. in experimental animals. Faculty of Medicine, Thammasart University. Thailand. 2007. hal. 29-38
- Heyne K. *Tumbuhan berguna Indonesia*. Jilid III. cetakan pertama. Terjemahan oleh Badan penelitian dan Pengembangan Kehutanan. Departemen kehutanan. Jakarta. 1987. hal. 135
- Van JLCH., Bunyanpraphatsara N, editor. *Prosea Plant Resources of South East Asia. Medicinal and Poisons plants 2*. Volume 2. Bogor. 2002. hal. 298, 302
- Direktorat Jenderal POM. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 1979. hal.9
- Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Sediaan Galenik*. Edisi II. Depkes RI. Bhakti Husada. Jakarta. 1986. hal.2,7,10,32
- Price SA & Wilson LM. Respon Tubuh Terhadap Cedera Peradangan. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Terjemahan Huriawati Hartanto. Edisi IV. Volume 1. EGC. Jakarta. 2005.hal. 56
- Insel PA. 1996. Analgetic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In A. G. Gilman (ed.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Theurapeutics*. 9th Edition. Pergamon Press. New York. 1996. hal.1316
- Mutscler E. *Dinamika Obat*. Ed V. Terjemahan oleh Mathilda BW & Anna S. Institut Teknologi Bandung. Bandung. 1991. hal 194
- Sirait. M. *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Klinik Pengujian*. Yayasan Pengembangan obat Bahan Alam Phyto Medika. Jakarta. 1993.hal.43, 44
- Wibowo S. *Farmakoterapi Dalam Neurologi*, Salemba Medika. Jakarta. 2001.hal.113,116
- Bowman WC. *Text Book of Pharmacology*. Second Edition. Blackwell scientific Publication Oxford. London. 1980.hal.1315-1318

- Tan HT., Rahardja K. *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi V. PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Jakarta. 2002.hal.313
- Malole MBM., Pramono CSU. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Dierktorat Pendidikan tinggi. Pusat Antar Universitas Bioteknologi. Institut Pertanian Bogor. 1989. hal. 92
- Widyaningsi N. *Ekstraksi dan Fraksinasi Komponen Aktif Antimitosis Bunga Rosela (Hibiscus sabdariffa Linn.)*. Universitas Hasanuddin. Makassar. 2009.hal 4-5
- Rustam E. *Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (Curcuma domestica Val.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. [Serial on internet] 2007 [dikutip 5 September 2007]. [4 screen]. Available from : www.academicjournals.com
- Tuhu PFS. *Efek Analgetik dan Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kayu Putih (Melaleuca leucadendron) Pada Mencit Jantan*. [serial on internet] 2008 [dikutip 11 Juli 2008]. [7 screen]. Available from : www.academicjournals.com

1. Naskah font T dikirim Micro bulan
2. Naskah teori a
3. Naskah judul s Pering Pering
4. Sistem a. H Ju N A K P M H k l b.
5. Da diu
6. Un m