

EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK BELIMBING WULUH (*Averrhoa Bilimbi*) TERHADAP MENCIT (*Mus Musculus*) YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT

Angriana Hi. Himran*, M.Sabir**

* Student of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Tadulako

** Academic lecturer, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Tadulako

ABSTRACT

Background : In Indonesia wuluh starfruit (*Averrhoa bilimbi*) is a plant that is easy to find, especially in Palu. Wuluh starfruit (*Averrhoa bilimbi*) is widely used for seasoning in cooking processes, as a remedy for bleeding gums by chewing, and some areas in Morowali district uses it for fever by chewing it. This is the background of this study.

Objective: The purpose of this research is to observe the extract effects of wuluh starfruit in efficacy to lower a fever in mice (*Mus musculus*).

Research method : This research is an experimental laboratory research using a pretest-posttest control group research design, there are 5 groups observed, where 3 treatment groups were given extracts of wuluh starfruit, 1 negative control group was given distilled water and 1 more positive control group which was given paracetamol. In the therapy treatment group, wuluh starfruit extract was orally inserted into the body of a mice by using a sonde. Variable observed was the body temperature of the mice

Result : The test conducted on the negative control group resulted, that fever in mice which were given distilled water obtained sig 0.588 ($p > 0.05$) this showed that the negative control group did not give antipyretic effect on mice. The test of the positive control group resulted, that the mice which were given paracetamol for fever obtained sig 0.042 ($p < 0.05$), suggesting that the positive control group showed the effect of decreasing fever in mice. Then, the next test used was the ONE WAY ANOVA test. During this test, a p value (significancy) = 0,017 ($p < 0,05$) was obtained, which means that there was a significant difference on all three trial groups. After that, the study was continued with a Post Hoc test, and obtained $p < 0,05$ on the given wuluh starfruit extract with doses 0,25 gram and 1 gram.

Conclusion : Based on the results, it may be concluded that wuluh starfruit extract (*Averrhoa bilimbi*) has an antipyretic effect on mices (*mus musculus*).

Keyword: Wuluh starfruit, Antipyretic effect.

ABSTRAK

Latar Belakang : Di Indonesia belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) adalah tanaman yang mudah untuk ditemukan, terutama di Palu. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) banyak digunakan untuk bumbu dalam proses memasak, sebagai obat untuk gusi berdarah, dengan cara dikunyah. dan beberapa daerah di Kabupaten Morowali digunakan sebagai obat demam dengan dikunyah. Ini adalah latar belakang penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak belimbing wuluh dalam keberhasilan untuk menurunkan demam pada mencit (*Mus musculus*).

Metode Penelitian : Penelitian ini merupakan penelitian *eksperimental laboratorium* dengan menggunakan desain penelitian *pre test-post test control group desain*, terdapat 5 kelompok yang diamati yaitu 3 kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak buah belimbing wuluh dan 1 kelompok kontrol negatif diberikan aquades dan 1 lagi kelompok kontrol positif diberikan parasetamol. Pada kelompok perlakuan diberikan terapi ekstrak belimbing wuluh secara oral dimasukan ke dalam tubuh mencit dengan menggunakan sonde. Variabel yang diamati yaitu suhu mencit.

Hasil Penelitian : Hasil tes yang dilakukan pada kelompok kontrol negatif, bahwa tikus demam yang diberi akuades diperoleh sig 0,588 ($p > 0,05$) ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif tidak memberikan efek antipiretik pada mencit. Hasil pengujian dari kelompok kontrol positif, yang diberi parasetamol diperoleh sig 0,042 ($p < 0,05$), menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif menunjukkan efek penurunan demam pada tikus. Kemudian, tes yang digunakan adalah *ONE WAY ANOVA*. Pada tes ini, diperoleh nilai p (signifikansi) = 0,017 ($p < 0,05$), yang berarti bahwa ada perbedaan yang signifikan pada ketiga kelompok percobaan. Setelah itu, dilanjutkan dengan tes *Post Hoc*, dan itu diperoleh $p < 0,05$ pada ekstrak belimbing wuluh diberikan dengan dosis 0,25 gram dan 1 gram.

Kesimpulan : Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) memiliki efek antipiretik pada tikus (*Mus musculus*).

Keyword : Belimbing Wuluh, efek antipiretik.

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki beragam tanaman berkhasiat namun, belum dibudidayakan secara khusus. Salah satu dari tanaman yang berkhasiat ini yaitu belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*). Tanaman ini sangat mudah didapatkan bahkan hampir tidak memerlukan biaya sama sekali. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) merupakan salah satu keberagaman hayati yang berada di negara kita yang bisa dijadikan sebagai tanaman obat alami. Kandungan kimia yang terdapat dalam belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) ialah flavonoid, tanin dan saponin. Flavonoid ini yang diduga mempunyai efek antipiretik terhadap penurunan demam. Kandungan kimia buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) mengandung flavonoid, steroid/triterpenoid, glikosida, protein, lemak, kalsium, fosfor, besi, vitamin A, B1, dan C. ^[1]

Vaksin adalah persiapan biologis yang meningkatkan kekebalan terhadap penyakit tertentu. Vaksin biasanya mengandung agen yang menyerupai mikroorganisme penyebab penyakit, dan sering dibuat untuk melemahkan atau membunuh banyak mikroba. Agen merangsang sistem kekebalan tubuh

untuk mengenali agen sebagai benda asing, menghancurkannya, dan "mengingat" itu, sehingga sistem kekebalan tubuh dapat lebih mudah mengenali dan menghancurkan salah satu mikroorganisme yang nanti menginfeksi. ^[2]

Obat yang dapat menurunkan demam disebut obat antipiretik, contohnya Acetaminofen dan ibuprofen. Pada penelitian peneliti menggunakan obat yaitu Acetaminofen (Paracetamol) yang dalam penggunaannya harus berhati-hati karena akan menimbulkan efek samping pada penggunaan dalam jangka waktu lama, seperti kerusakan pada organ hati dan pendarahan pada saluran cerna. Oleh karena itu dibutuhkan beberapa penelitian mengenai obat tradisional yang efeknya dapat menurunkan demam. ^[3]

Antipiretik adalah zat-zat yang dapat mengurangi suhu tubuh atau obat untuk menurunkan panas. Dapat menurunkan panas karena dapat menghambat prostaglandin pada sistem saraf pusat. ^[4]

Sebagian besar obat antipiretik menghambat ekspresi COX-2 untuk mengurangi suhu tubuh yang naik

dengan menghambat biosintesis PGE-2.
[5]

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *eksperimental laboratorium* dengan menggunakan desain penelitian *pre test-post test control group desain*. Terdapat 5 kelompok yang diamati yaitu 3 kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak buah belimbing wuluh dan 1 kelompok kontrol negatif diberikan aquades dan 1 lagi kelompok kontrol positif diberikan paracetamol. Pada kelompok perlakuan diberikan terapi ekstrak belimbing wuluh secara oral dimasukan ke dalam tubuh mencit dengan menggunakan sonde. Variabel yang diamati yaitu suhu mencit.

Analisis data pada penelitian menggunakan program SPSS *for windows*. Pertama-tama dilakukan pengujian untuk mengetahui distribusi data mempunyai distribusi normal atau tidak secara analitis digunakan uji Shapiro-Wilk. Dilanjutkan dengan uji Wilcoxon untuk menentukan adanya perbedaan suhu yang bermakna. Dilakukan uji Shapiro-wilk untuk kelompok perlakuan setelah itu dilanjutkan uji *one-way Analysis of*

Variance (ANOVA) untuk melihat perbedaan yang signifikan sebelum dan sesudah perlakuan antar kelompok perlakuan. Dan terakhir, dilakukan uji *Post Hoc* untuk melihat adanya perbedaan efektifitas yang signifikan antara ketiga kelompok perlakuan.

HASIL

Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit dengan berat rerata 25 gram yang 3 jam sebelum percobaan telah diinjeksikan vaksin DPT. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol positif dengan parasetamol, kelompok kontrol negatif dengan akuades, kelompok uji dengan ekstrak buah belimbing wuluh masing-masing 0,25 gram, 0,5 gram dan 1 gram. Sebelum pemberian ekstrak buah belimbing dilarutkan dengan pelarut yang teridri dari akuades 100 ml dan ditambah Na-CMC 1 gram. Pelarut Na-CMC berfungsi untuk mengikat bahan kimia yang berada pada ekstrak buah. Masing-masing sampel diberikan 1 ml larutan melalui oral sonde sampai ke lambung mencit. Setelah itu dilakukan pengamatan pada penelitian.

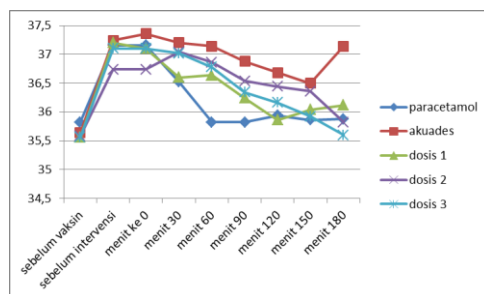
Suhu mencit yang diukur dalam rentang waktu 30 menit selama 180 menit.

Tabel 4.1 Data hasil pengukuran suhu mencit tiap kelompok

pengamatan	Paracetamol	akuades	dosis 1 (0,25 g)	dosis 2 (0,5 g)	dosis 3 (1 g)
sebelum vaksin	35,82	35,64	35,56	35,58	35,56
Sebelum intervensi	37,16	37,24	37,20	36,74	37,10
menit ke 0	37,16	37,36	37,10	36,74	37,10
menit 30	36,52	37,20	36,60	37,04	37,02
menit 60	35,82	37,14	36,64	36,86	36,78
menit 90	35,82	36,88	36,24	36,54	36,34
menit 120	35,94	36,68	35,86	36,44	36,16
menit 150	35,86	36,50	36,04	36,36	35,92
menit 180	35,88	37,14	36,12	35,82	35,60

Data suhu mencit rata-rata (mean) (sumber: Data primer, 2015)

Gambar 4.1 Grafik rata-rata suhu mencit



Tabel di atas menunjukkan rerata perubahan suhu yang terjadi selama perlakuan pada masing-masing kelompok. Tampak penurunan suhu yang nyata pada menit ke 120. Grafik di atas menunjukkan gambaran secara nyata dari penurunan suhu yang tampak pada tabel 4.1.

Dari data di atas, dilakukan analisa data menggunakan SPSS. Pertama dilakukan pengujian untuk mengetahui apakah distribusi data suhu awal dan suhu setelah pemberian vaksin sebarannya normal atau tidak dengan menggunakan uji Shapiro-wilk.

Tabel 4.2 Uji suhu awal dan setelah vaksin

	Shapiro-wilk	wilcoxon
	sig.	sig.
suhu awal	0,003	0,000

Dari uji Shapiro-wilk didapatkan nilai sig 0,003 ($p < 0,05$) itu berarti distribusi data tidak normal. Jika distribusi data tidak normal maka uji yang digunakan yaitu uji non-parametrik yaitu uji wilcoxon untuk melihat apakah ada perbedaan antara suhu awal dan suhu setelah pemberian vaksin.

Dengan uji wilcoxon diperoleh sig 0,000 ($p < 0,05$), dengan demikian disimpulkan bahwa terdapat perbedaan suhu yang bermakna antara sebelum injeksi dengan setelah injeksi vaksin. Hal ini berarti vaksin bekerja dengan baik dalam menaikkan suhu mencit.

Tabel 4.3 uji wilcoxon antara suhu setelah vaksin kelompok kontrol dengan suhu menit ke 180

	suhu setelah vaksin	
	kontrol (+)	kontrol (-)
	sig.	sig.
suhu menit ke-180	0,042	0,588

Hasil uji yang dilakukan terhadap kelompok kontrol negatif, yaitu mencit demam yang diberi akuades didapatkan

sig 0,588 ($p > 0,05$) hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif tidak memberikan efek antipiretik terhadap mencit.

Hasil uji terhadap kelompok kontrol positif, yaitu mencit demam yang diberikan parasetamol didapatkan sig 0,042 ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan kelompok kontrol positif menunjukkan efek penurunan suhu tubuh pada mencit yang demam.

Tabel 4.4 Uji wilcoxon kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

	0,25 g	0,5 g	1 g
	sig.	sig.	sig.
kontrol (+)	0,061	0,074	0,531
kontrol (-)	0,000	0,000	0,000

Hasil uji pada tabel diatas menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kontrol negatif dengan semua kelompok perlakuan dengan didapatkan sig 0,000 di ketiga perlakuan, sedangkan pada kontrol positif dengan ketiga perlakuan memberikan nilai sig. $P > 0,05$ berarti tidak ada perbedaan yang bermakna artinya, dari ketiga kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif sama-sama memberikan efek antipiretik pada mencit.

Selanjutnya, dilakukan pengujian terhadap suhu setelah mencit demam dengan suhu akhir perlakuan pada menit ke-180, hal ini bertujuan untuk melihat kelompok perlakuan apakah memberikan efek antipiretik pada mencit yang demam.

Tabel 4.5 Uji suhu setelah vaksin dan suhu menit ke-180 kelompok perlakuan

	Shapiro-wilk	Anova
	sig.	sig.
suhu setelah vaksin	0,076	0,017
suhu menit ke-180 kelompok perlakuan		

Dari uji shapiro-wilk didapatkan nilai sig 0,076 ($p > 0,05$) ini berarti bahwa distribusi data normal. Jika distribusi data normal maka bisa dilakukan uji parametrik yaitu uji *one-way anova*.

Pada tabel uji ini sig 0,017 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara suhu setelah mencit di vaksin dengan suhu menit ke-180 setelah pemberian ekstrak buah belimbing wuluh. Kesimpulannya bahwa ketiga kelompok pemberian ekstrak buah pare

memberikan efek antipiretik. Selanjutnya dilakukan pengujian terhadap kelompok ekstrak buah belimbing wuluh 0,25 g, 0,5 g, dan kelompok 1 g untuk melihat manakah diantara ketiga kelompok yang memiliki efek antipiretik lebih kuat.

Tabel 4.6 Hasil uji Post Hoc terhadap kelompok ekstrak belimbing wuluh

	0,25	0,50 g	1 g
Dosis	sig.	sig.	sig.
0,25 g	-	0,162	0,013
0,50 g	0,162	-	0,351
1 g	0,013	0,351	-

Berdasarkan tabel di atas terlihat perbedaan yang nyata antara ekstrak buah belimbing 0,25 gram dengan ekstrak buah belimbing 1 gram dengan melihat nilai $P < 0,05$.

PEMBAHASAN

Dari hasil pengolahan data dengan menggunakan SPSS ada beberapa pembahasan yang dapat dibuat. Dengan menggunakan uji normalitas sebaran data Shapiro-wilk yang dilanjutkan dengan uji wilcoxon dan dilanjutkan uji *one-way Analysis of Variance* (ANOVA) terakhir uji Post Hoc dan diperoleh hasil bahwa ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) memiliki efek

antipiretik terhadap mencit (*Mus musculus*).

Awalnya dilakukan uji Shapiro-wilk untuk mengetahui normalitas sebaran data untuk menentukan uji selanjutnya apakah akan menggunakan uji parametrik atau alternatif yaitu uji non-parametrik dan dari hasil Shapiro-wilk didapatkan nilai sig. 0,003 $p < 0,05$ ini berarti bahwa distribusi data tidak normal. Karena hasil uji sebarannya tidak normal maka uji yang digunakan yaitu uji alternatif dari uji T-berpasangan yaitu uji wilcoxon untuk melihat apakah ada perbedaan antara suhu awal dengan suhu setelah pemberian vaksin. Dengan uji wilcoxon diperoleh sig 0,000 ($p < 0,05$) yang artinya terjadi perbedaan bermakna antara suhu awal dan suhu setelah injeksi vaksin DPT. Hal ini dapat menunjukkan bahwa vaksin DPT bekerja dengan baik dalam menaikkan suhu mencit sehingga suhu mencit berada dalam keadaan demam. Terbukti bahwa unsur pertusis dalam vaksin DPT yang berasal dari *Bordetella pertussis* (whole cell) sering menyebabkan efek samping berupa demam tinggi atau kejang. Bagian pertusis inilah yang berperan sebagai pemicu terbentuknya sitokin pirogen seperti interleukin-1.

Peningkatan IL-1 menginduksi pembentukan PGE2 di hipotalamus dan menaikkan *set point* thermostat tubuh sehingga menimbulkan demam. [6]

Selanjutnya, dilakukan pengujian terhadap suhu setelah vaksin kelompok kontrol positif dan negatif dengan suhu menit ke-180. Hasil uji terhadap kelompok kontrol negatif dengan menit ke 180 sig. 0,588 ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif tidak memberikan efek antipiretik terhadap mencit. Ini sesuai dengan teori bahwa kontrol negatif dengan akuades peroral sebanyak 1 ml dalam hal ini akuades berfungsi sebagai plasebo. Plasebo merupakan suatu substansi yang tidak aktif secara kimiawi atau tidak memiliki efek farmakologi dan bisa digunakan sebagai kontrol dalam penelitian yang bertujuan untuk membandingkan antara kelompok yang mendapatkan plasebo dengan yang tidak mendapatkan plasebo.

Kelompok kontrol positif yang menggunakan obat parasetamol. Kelompok kontrol positif adalah kelompok yang diberikan parasetamol 0,026 mg/kgBB yang dicampurkan dengan pelarut sebanyak 100 ml dan diberikan 1 ml melalui oral sonde pada mencit, setelah dilakukan uji wilcoxon

didapatkan hasil sig 0,042 ($p < 0,05$) ini berarti bahwa kelompok kontrol positif memberikan efek antipiretik. Parasetamol merupakan golongan NSAID berefek antipiretik yang ditimbulkan oleh gugus aminobenzene. Obat antipiretik bekerja menghambat ekspresi COX-2 untuk mengurangi suhu tubuh yang meningkat dengan menghambat biosintesis prostaglandin.

Kemudian, dilakukan uji antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang hasil uji menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan 0,25 g, 0,5 g dan 0,1 gram ketiganya sig. $P > 0,05$ ini artinya bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dengan ketiga kelompok perlakuan dalam hal menurunkan suhu tubuh mencit. Sedangkan, pada kelompok kontrol negatif dengan ke tiga kelompok perlakuan menunjukkan hasil sig. $P < 0,05$ yang berarti bahwa terjadi perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan ketiga kelompok perlakuan dalam hal ini kelompok kontrol negatif tidak menurunkan suhu tubuh mencit.

Selanjutnya, dilakukan pengujian terhadap suhu setelah mencit divaksin

dengan suhu akhir perlakuan pada menit ke-180, hal ini mempunyai tujuan melihat efek antipiretik pada kelompok perlakuan. Terlebih dahulu dilakukan uji normalitas sebaran data ada kelompok perlakuan yang menggunakan Shapiro-wilk dan hasilnya sig 0,076 ($p > 0,05$) ini berarti distribusi data normal. Oleh karena distribusi data normal dapat dilanjutkan dengan uji parametrik yaitu uji *one-way Analysis of Variance* (ANOVA). Uji ini dilakukan bertujuan untuk melihat apakah ekstrak buah belimbing wuluh mempunyai efek antipiretik. Dengan uji ANOVA diperoleh sig 0,017 ($p < 0,05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna antara suhu mencit setelah vaksin dengan suhu mencit pada menit ke-180 setelah pemberian ekstrak belimbing wuluh. Dapat disimpulkan bahwa ketiga kelompok pemberian ekstrak ini memberikan efek antipiretik. Sesuai dengan teori bahwa belimbing mengandung senyawa flavonoid yang efeknya dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase, lipoksigenase, mikrosomal onoksigenase, dan NADH oksidase.^[8]

Dengan menggunakan uji One Way ANOVA, diperoleh sig 0,017 ($p <$

0,05) yang berarti terdapat perbedaan suhu yang bermakna dari ketiga kelompok perlakuan dengan menggunakan ekstrak belimbing wuluh masing-masing 0,25 gram, 0,5 gram dan 1 gram.

Selanjutnya dilakukan uji Post hoc untuk melihat perbedaan yang bermakna efek antipiretik dari tiga kelompok perlakuan. Pada uji Post Hoc terjadi perbedaan efek yang signifikan pada dosis yang ditandai dengan nilai sig $p < 0,05$. Ini berarti bahwa pemberian ekstrak buah belimbing wuluh pada dosis 025 gram dan dosis 1 gram memberikan efek antipiretik yang bermakna.

Konsentrasi yang rendah dapat menghambat pertumbuhan bakteri dan konsentrasi yang tinggi dapat membunuh mikroorganisme tertentu. Bahan dengan konsentrasi yang tinggi bersifat bakterisid yaitu memiliki daya membunuh kuman, sedangkan bahan dengan konsentrasi rendah bersifat bakteriostatik yaitu memiliki daya menghambat pertumbuhan kuman. Pernyataan ini sesuai dengan hasil penelitian dimana pada dosis 0,25 gram berbeda sangat bermakna dengan dosis 1 g. Ditunjang dengan hasil uji yang

menunjukkan semakin tinggi dosis semakin besar penurunan suhu tubuh yang dihasilkan.^[9]

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 0,25 g, 0,5 g, 1 g memiliki efek antipiretik terhadap mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi vaksin DPT.
2. Efek antipiretik ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) yang paling efektif digunakan untuk menurunkan suhu mencit yaitu pada dosis 3 sebanyak 1 g.
3. Ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) 1 g memiliki kesamaan dengan parasetamol 0,026 mg yaitu efek antipiretik.
4. Waktu yang dibutuhkan untuk kembali ke suhu normal mencit yaitu ± 120 menit.

Dengan keterbatasan penelitian yang ada, maka diperlukan penelitian lebih lanjut seperti uji fitofarmaka dengan menggunakan dosis dan hewan yang lebih besar untuk memperoleh hasil yang maksimal. Agar, bisa dilanjutkan dengan uji klinis pada manusia.

Sehingga hasilnya benar-benar mampu memberikan kontribusi sebagai perkembangan dunia pengobatan pada masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wijayakusuma, H., dan Dalimartha, 2006, *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Darah Tinggi*. Jakarta. Penebar Swadaya.
2. Azis, 2007, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas, potensi dan aplikasinya dalam kesehatan*. Kanisius. Yogyakarta.
3. Ganiswara, 2011, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, UI Press, Jakarta.
4. Sherwood, L., 2011, *Buku Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*, Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
5. Syarif A, et al, 2009, *Farmakologi dan Terapi FKUI*, Edisi 5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
6. Ganong, F. William, 2008, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Ed. 22. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
7. Tjay, T.H., dan Rahardja K., 2007, *Obat-Obat Penting, Khasiat dan Penggunaannya*, Edisi IV, Dep.Kes.RI., Jakarta.
8. Haraguchi. H., 2001, *Antioxidative Plant Constituents In: Bioactive Compounds from Natural Sources Edited by: Corrado Tringali*. Taylor and Francis, London and New York.
9. Katzung, Bertram. G, 2012, *Farmakologi Dasar & Klinik*, Edisi 10, Jakarta : Penerbit buku Kedokteran EGC.