

**UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP KADAR SERUM UREA
DAN KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI
CCl₄**

**Skripsi
Untuk Melengkapi Syarat–syarat guna Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
pada Program Studi Farmasi**

**Oleh:
Muhammad Ghifari
1604015111**



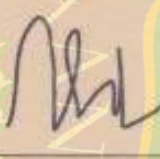

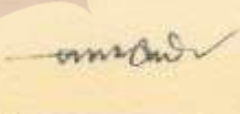




**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP KADAR SERUM UREA
DAN KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI
CCl₄**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Muhammad Ghifari, NIM 1604015111

| | Tanda Tangan | Tanggal |
|--|--|---------|
| <u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. |  | 15/20 |
| <u>Penguji I</u> Dr. apt. Siska, M.Farm. |  | 27/20 |
| <u>Penguji II</u> apt. Vera Ladeska, M.Farm. |  | 15/20 |
| <u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Hadi Sunaryo, M. Si. |  | 10/20 |
| <u>Pembimbing II</u> Ema Dewanti, M.Si. |  | 1/20 |
| Mengetahui: |  | |
| <u>Ketua Program Studi Farmasi</u> apt. Kori Yati, M.Farm., |  | 20/20 |

Dinyatakan Lulus pada tanggal : 28 Agustus 2020

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP KADAR SERUM UREA DAN KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCl₄

Muhammad Ghifari
1604015111

Radikal bebas merupakan senyawa yang mampu merusak fungsi organ manusia. Daun rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) memiliki aktivitas antioksidan yang baik dibuktikan dengan nilai IC₅₀ yang kuat. Penelitian ini bertujuan membuktikan potensi antioksidan daun rosella yang baik mampu memiliki kemampuan nefroprotektif berdasarkan kadar kreatinin dan BUN pada tikus putih jantan yang diinduksi CCl₄. Pengujian dilakukan dengan membagi 24 ekor tikus dalam 6 kelompok yaitu kontrol normal (pakan standar), kontrol negatif (CCl₄), kontrol positif (Legalon® 272,15 mg/kgBB), dosis I (75 mg/kgBB), dosis II (150 mg/kgBB), dan dosis III (300 mg/kgBB). Pada hari ke-15 semua kelompok kecuali kelompok normal diinduksi CCl₄ 1 mL/kgBB secara intraperitoneal. Data kadar kreatinin dan BUN dianalisis secara statistik. Dari ketiga kelompok dosis uji, berdasarkan kadar kreatinin, dosis III memiliki perbedaan tidak bermakna dengan kontrol positif ($p > 0,05$), sedangkan pada kadar BUN hanya memiliki perbedaan bermakna dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 96% bunga rosella memiliki aktifitas nefroprotektor.

Kata kunci : CCl₄, *Hibiscus sabdariffa* L., Nefroprotektor.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah rabbil'alam, segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan inayah- Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“UJI AKTIVITAS NEFROPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 96% DAUN ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP KADAR SERUM UREA DAN KREATININ PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCl_4 ”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.

Dalam menyelesaikan skripsi ini penulis mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Sehingga pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ayahanda Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA dan Pembimbing I yang telah memberi bimbingan dan masukan kepada penulis selama penulisan proposal skripsi, penelitian dan penulisan skripsi ini.
2. Ayahanda apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibunda Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA dan Pembimbing Akademik yang selalu memantau perkembangan akademik mahasiswanya.
4. Ibunda apt. Ari Widayanti, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Ayahanda Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibunda apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibunda Ema Dewanti, M.Si. selaku Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan masukan kepada penulis selama penulisan proposal skripsi, penelitian dan penulisan skripsi ini.
8. Bapak dan ibu Dosen FFS UHAMKA yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah mendidik dan membina penulis dengan ilmu yang bermanfaat selama menempuh pendidikan di FFS UHAMKA.
9. Karyawan dan Staf Tata Usaha FFS UHAMKA serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam mencapai gelar ini.
10. Kedua orang tua tercinta yang tiada henti memberi semangat, do'a dan dukungan kepada penulis serta bantuan baik secara moril dan materil.
11. Teman seperjuangan penelitian yang tiada henti memberikan bantuan baik secara tenaga maupun pemikiran sejak awal hingga saat ini.
12. Sahabat-sahabat di medan perjuangan IMM FFS UHAMKA dan KM FFS UHAMKA yang tidak bisa disebutkan satu persatu.
13. Kawan-kawan kontrakan, baik penghuni tetap maupun pengunjung yang selalu memotivasi untuk selalu belajar dan menyelesaikan skripsi ini
14. Seluruh pihak pendukung lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu atas bantuan, dukungan, masukan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis



DAFTAR ISI

| | Hlm |
|--|-------------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | ii |
| ABSTRAK | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI | vi |
| DAFTAR TABEL | viii |
| DAFTAR GAMBAR | ix |
| DAFTAR LAMPIRAN | x |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Permasalahan Penelitian | 2 |
| C. Tujuan Penelitian | 2 |
| D. Manfaat Penelitian | 2 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 3 |
| A. Landasan Teori | 3 |
| 1. Tanaman Rosella | 3 |
| 2. Simplisia | 4 |
| 3. Ekstraksi | 4 |
| 4. Ginjal | 4 |
| 5. BUN | 5 |
| 6. Kreatinin | 6 |
| 7. Karbon Tetraklorida | 6 |
| 8. Nefroprotektor | 7 |
| 9. Silymarin | 7 |
| 10. Tikus | 7 |
| B. Kerangka Berpikir | 7 |
| C. Hipotesis | 8 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN | 9 |
| A. Tempat dan Waktu Penelitian | 9 |
| 1. Tempat Penelitian | 9 |
| 2. Waktu Penelitian | 9 |
| B. Alat dan Bahan Penelitian | 9 |
| 1. Alat | 9 |
| 2. Bahan | 9 |
| 3. Hewan Uji | 9 |
| C. Prosedur Penelitian | 10 |
| 1. Pengumpulan Bahan | 10 |
| 2. Determinasi Tanaman | 10 |
| 3. Pembuatan Serbuk Simplisia | 10 |
| 4. Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 10 |
| 5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak | 11 |
| 6. Penapisan Fitokimia | 12 |
| 7. Persiapan Hewan Uji | 12 |
| 8. Perhitungan Dosis | 13 |
| 9. Pembuatan Sediaan Uji | 14 |

| | |
|--|-----------|
| 10. Perlakuan Hewan Uji | 15 |
| 11. Metode Pengambilan Serum Darah | 15 |
| 12. Penetapan Kadar Ureum dan Kreatinin Serum | 15 |
| 13. Analisis Data | 16 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 17 |
| A. Hasil Determinasi Tumbuhan | 17 |
| B. Hasil Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 17 |
| C. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 18 |
| D. Hasil Uji Penapisan Fitokimia | 19 |
| E. Hasil Pengukuran Kadar BUN dan Kreatinin | 20 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN | 24 |
| A. Simpulan | 24 |
| B. Saran | 24 |
| DAFTAR PUSTAKA | 25 |
| LAMPIRAN | 28 |



DAFTAR TABEL

| | Hlm |
|---|------------|
| Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia | 12 |
| Tabel 2. Hasil Ekstraksi Daun Rosella | 17 |
| Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Serbuk dan Ekstrak Daun Rosella | 18 |
| Tabel 4. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 19 |
| Tabel 5. Hasil Uji Penapisan Fitokimia | 20 |



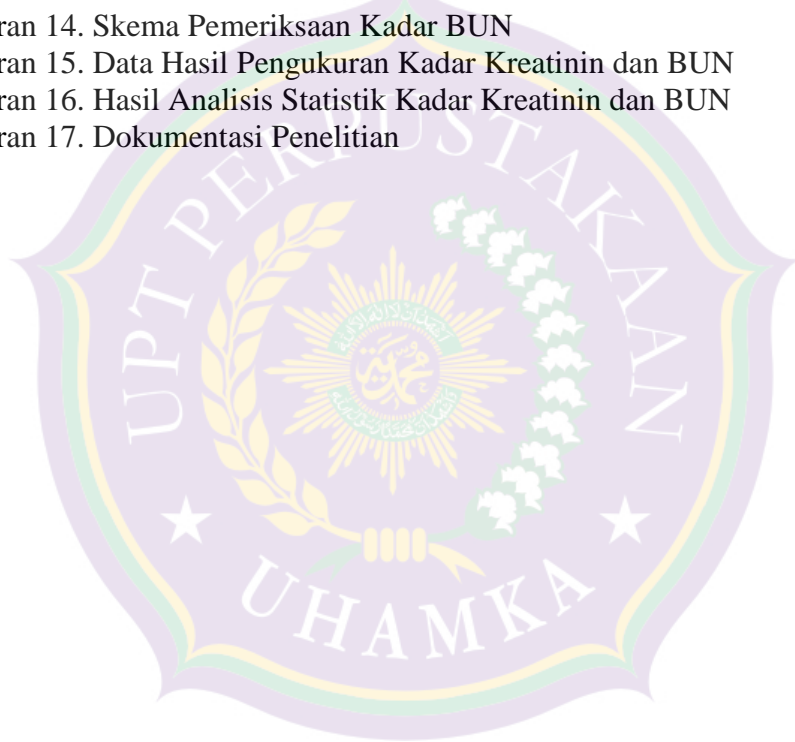
DAFTAR GAMBAR

| | Hlm |
|--|------------|
| Gambar 1. Daun Rosella | 3 |
| Gambar 2. Grafik Rata-rata Kadar Kreatinin | 22 |
| Gambar 3. Grafik Rata-rata Kadar BUN | 23 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | Hlm |
|---|-----|
| Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian | 28 |
| Lampiran 2. Surat Determinasi Tanaman Daun Rosella | 29 |
| Lampiran 3. Surat Persetujuan Etik | 30 |
| Lampiran 4. Sertifikat Hewan Uji | 31 |
| Lampiran 5. Surat Keterangan Kesehatan Hewan | 32 |
| Lampiran 6. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 33 |
| Lampiran 7. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 34 |
| Lampiran 8. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 36 |
| Lampiran 9. Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol 96% Daun Rosella | 37 |
| Lampiran 10. Perhitungan Legalon® | 38 |
| Lampiran 11. Perhitungan Dosis Ketamin | 39 |
| Lampiran 12. Perhitungan Dosis CCl ₄ | 40 |
| Lampiran 13. Skema Pemeriksaan Kadar Kreatinin | 41 |
| Lampiran 14. Skema Pemeriksaan Kadar BUN | 42 |
| Lampiran 15. Data Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin dan BUN | 43 |
| Lampiran 16. Hasil Analisis Statistik Kadar Kreatinin dan BUN | 44 |
| Lampiran 17. Dokumentasi Penelitian | 50 |



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Ginjal adalah kelainan yang mengenai organ ginjal. Penyakit ini timbul akibat berbagai faktor, misalnya infeksi, tumor, kelainan bawaan, penyakit metabolik atau degeneratif, dan lain-lain. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, menunjukkan bahwa prevalensi penduduk Indonesia yang menderita Gagal Ginjal sebesar 0,38% (Riskesdas 2018). Ginjal merupakan salah satu rute utama untuk mengeluarkan bahan-bahan sisa metabolik seperti urea, amoniak, kreatinin dan juga bahan-bahan yang berpotensi toksik serta senyawa asing dari tubuh (Sherwood 2016). Fungsi yang paling utama adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstraseluler dalam batas normal karena perannya yang berkaitan dengan zat yang dieliminasi, ginjal sangat rentan mengalami gangguan. (Corwin 2011). Ketika ginjal mengalami gangguan hal yang terjadi adalah ketidakmampuan ginjal untuk melakukan fungsinya. Gangguan ini dapat disebabkan oleh zat yang memiliki aktifitas nefrotoksisitas.

Nefrotoksisitas merupakan masalah ginjal yang timbul akibat paparan langsung maupun tidak langsung dari obat-obatan atau bahan kimia. Dampak dari nefrotoksisitas ini adalah menurunnya kemampuan filtrasi dari ginjal dan berakhir pada menumpuknya zat-zat hasil metabolisme yang seharusnya dikeluarkan dari tubuh. (Konam *et al.* 2014). Salah satu zat yang dapat memberikan efek nefrotoksisitas adalah karbon tetraklorida (CCl₄). Karbon tetraklorida akan menghasilkan radikal bebas triklorometil dengan katalis enzim sitokrom P-450 yang dapat menimbulkan peroksidasi lipid. Hal ini dapat menyebabkan pembentukan stress oksidatif pada tubulus proksimal ginjal. Stress oksidatif dapat memicu pembentukan mediator vasoaktif yang dapat memengaruhi fungsi ginjal secara langsung melalui inisiasi vasokonstriksi ginjal atau penurunan koefisien ultrafiltrasi kapiler glomerulus dan dengan demikian mengurangi lajur filtrasi glomerulus (Setiawan dkk, 2014).

Apabila filtrasi terganggu, maka akan berdampak pada peningkatan kadar kreatinin dan urea. Hal ini dapat digunakan sebagai parameter untuk mengetahui gangguan fungsi ginjal. Kreatinin adalah suatu produk yang diekskresikan oleh

ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi. Urea adalah produk akhir metabolisme protein dan asam amino yang mengandung nitrogen atau lebih dikenal dengan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) (Corwin 2011).

Untuk menekan radikal bebas diperlukan adanya senyawa antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa esensial yang memiliki kemampuan untuk melindungi tubuh dari kerusakan oleh radikal bebas (Monika, 2016). Ekstrak etanol daun rosella dengan metode maserasi memiliki aktivitas antioksidan kuat dengan nilai IC_{50} 0,00044 ppm (Windyaswari, 2018). Kandungan flavonoid pada ekstrak metanol 70% daun rosella menunjukkan adanya aktivitas antioksidan sangat kuat dengan IC_{50} 4,54 ppm, dilaporkan senyawa flavonoidnya berupa rutin (Wang *et al.* 2014). Daun Rosella dengan aktivitas antioksidan secara *in vivo* belum ditemukan. Berdasarkan penelitian Lee *et al* (2012) ekstrak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terbukti memiliki dosis efektif sebagai nefroprotektor yaitu 300 mg/KgBB. Dosis tersebut digunakan sebagai dosis acuan orientasi terhadap tikus dengan berat ± 200 gram dikarenakan bunga rosella dan daun rosella merupakan satu kesatuan tanaman, sehingga diduga memberi efek nefroprotektor. Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian dilakukan untuk mengetahui aktivitas nefroprotektor terhadap kadar kreatinin dan BUN pada ekstrak daun rosella yang diinduksi CCl_4 .

B. Permasalahan Penelitian

Apakah ekstrak etanol 96% daun rosella memiliki aktivitas nefroprotektor yang ditunjukkan dengan parameter kadar BUN dan kreatinin pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCl_4)?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 96% daun rosella terhadap parameter kadar BUN, kreatinin pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCl_4).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada tenaga kefarmasian serta masyarakat umum tentang potensi daun rosella sebagai nefroprotektor alami.

DAFTAR PUSTAKA

- Brahma J, Singh B, Rethy P. 2014. *Bioactive and Nutraceutical Compound Manipulation in Hibiscus sabdariffa L. Leaves : a Common Undershrub Consumed by The Bodo Tribes of BTC, Assam, India*. Dalam: *Internasional Research Journal of Pharmacy*. India.
- Brunton L., Chabner B., Knollman B. 2017. *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th ed. Mc Graw Hill. New York
- Corwin EJ. 2011. *Handbook of Pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. Hlm. 682, 704 – 706, 725 – 729
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia: Jilid IV*. Jakarta. Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 333 - 337.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1997. *Materia Medika Indonesia (Jilid VII)*. Jakarta : Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 347-348.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; Hlm. xxv, 169-171, 172, 174.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia (Edisi I)*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 104, 110.
- Dobhal R, Singh N, Sexna P, Balkrishna A, Upadhyaya PP. 2017. Review on Different Kinds Of Vegetables With Reference Of Nephroprotective Activity. Dalam: *Science domain International*. Vol. 12(1) : 1-21
- Guyton AC, Hall JE. 2019. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 13. Penerjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC,
- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta : EGC. Hlm. 10, 18, 69, 70, 83, 89, 107, 112, 114, 156-157, 202, 232-233.
- Human. 2015. *Creatinine Liquicolor Jaffe-Reaction Photometric Colorimetric Test for Kinetic Measurements. Method without Deproteinisation*. Human Geselleschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH. Wiesbaden.
- Human. 2015. *Urea Liquicolor Enzymatic Colorimetric Test fot Urea*. Human Geselleschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH. Wiesbaden.
- Jameson JL and Loscalzo J. 2016. *Harrison Nefrologi dan Gangguan Asam-Basa*. Terjemahan Brahm U. Jakarta : Buku Kedokteran EGC
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Riset Kesehatan Dasar 2018 (RisKesDas 2018)*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm 54.

- Konam B, Yalamuri C. 2014. *A Review on Nephroprotective Activity of Herbal Plants*. Journal of Comprehensive Pharmacy. Vol 1(4): 95 – 107.
- Lee, C. H., Kuo, C. Y., Wang, C. J., Wang, C. P., Lee, Y. R., Hung, C. N., & Lee, H. J. (2012). A Polyphenol Extract Of Hibiscus Sabdariffa L. Ameliorates Acetaminophen-Induced Hepatic Steatosis By Attenuating The Mitochondrial Dysfunction In Vivo And In Vitro. *Bioscience, Biotechnology And Biochemistry*, 76(4), 646–651.
- Mendoza NV, Santillan EM, Gonzalez AM, Soto EJ, Chirino ES, Rubio MGLYG, Lucio JAGD, Gonzalez JAM. 2014. *Hepatoprotective effect of Silymarin*. World Journal of Hepatology. Vol 6(3): 144 – 149.
- Monika, Parle M, Sharma K, Yadav M. 2016. *Antioxidant Effect of Some Medicinal Plants*. Inventi Journals. Vol 16(1): 1 – 8.
- Mohan, M. S. G., Ramakrishnan, T., Mani, V., & Achary, A. 2018. *Protective effect of crude sulphated polysaccharide from Turbinaria ornata on isoniazid rifampicin induced hepatotoxicity and oxidative stress in the liver, kidney and brain of adult Swiss albino rats*. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics.
- Mubarak, F., Sartini, S., & Purnawanti, D. 2018. Effect of Ethanol Concentration on Antibacterial Activity of Bligo Fruit Extract (*Benincasa hispida* Thunb) to Salmonella typhi. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 5(3), 76.
- Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan. 2016. *Penggunaan Dan Penanganan Hewan Coba Rodensia Dalam penelitian Sesuai Dengan Kesejahteraan Hewan*. Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian Kementrian Pertanian. Bandung. Hlm: 1, 25.
- Redouan El-haskoury, Noori Al-Waili, Zineb Kamoun, Mohamed Makni, Hamza Al- Waili, and Badiia Lyoussi. *Antioxidant Activity and Protective Effect of Carob Honey in CCl4-induced*. Elsevier.
- Santoso, Singgih. 2011. *Statistik Parametrik*. Elex media kompetindo. Jakarta. Hlm. 280-289
- Setiawan L, Permatasari ID, Hendra P. 2014. Pengaruh Waktu Proteksi Infusa Biji *Persea Americana* Mil. Terhadap Hepar dan Ginjal Tikus Terinduksi Karbon tetraklorida. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. Vol 11(1): 38 – 42.
- Sherwood L. 2016. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Jakarta. EGC. Hlm. 537, 559.
- Somkuwar DO; Kamble VA. 2013. *International Journal of Pharma and Bio Sciences ISSN PHYTOCHEMICAL SCREENING OF ETHANOLIC EXTRACTS OF STEM , LEAVES , FLOWER AND SEED KERNEL OF MANGIFERA INDICA L . 4(2), 383–389.*

- Vessal G, Akmal M, Najafi P, Moein RM, Sagheb MM. 2010. Silymarin and Milk Thistle Extract may Prevent the Progression of Diabetic Nephropathy in Streptozotocin- Induced Diabetic Rats. *Renal Failure*. Vol 32(6): 733 – 739.
- Wang J., Cao X., Jiang, H., Qi Y., Chin K. L., & Yue, Y. 2014. Antioxidant activity of leaf extracts from different Hibiscus Sabdariffa accessions and simultaneous determination five major antioxidant compounds by LC-Q-TOF-MS. *Molecules*, 19(12), 12226–12238.
- Windyaswari, Ari Sri., Yenni, K., Amalia j., 2018. Pengaruh Teknik dan Pelarut Ekstraksi Terhadap Aktivitas Antioksidan dari Empat Jenis Ekstrak Daun Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.). *TALENTA Conference Series : Tropical Medicine*. Vol 1. Hlm 014-019.
- World Health Organization (WHO). 2015. Ketamine (INN) update Review Report Agena Item 6. 1. Expert Committee on Drug Dependence, Geneva. Hlm 13.

