

**UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN FRAKSI DAUN BUNGA MATAHARI
(*Helianthus annuus* L.) TERHADAP KADAR MDA DAN AKTIVITAS
KATALASE PADA TIKUS PUTIH ARTRITIS REMATOID YANG
DIINDUKSI OLEH *COMPLETE FREUD ADJUVANT***

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:
Devita Ayu Setyoningsih
1504015100**





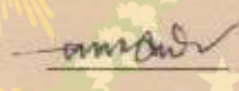



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN FRAKSI DAUN BUNGA MATAHARI
(*Helianthus annuus* L.) TERHADAP KADAR MDA DAN AKTIVITAS
KATALASE PADA TIKUS PUTIH ARTRITIS REMATOID YANG
DIINDUKSI OLEH *COMPLETE FREUD ADJUVANT***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Devita Ayu Setyoningsih, NIM 1504015100

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M. Si.		<u>13/11/21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Dwitiyanti, M. Farm		<u>02/11/2020</u>
<u>Penguji II</u> Dr. apt. Rini Prastiwi, M. Si.		<u>01/12/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Siska, M. Farm		<u>05/12/2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Ema Dewanti, M. Si.		<u>07/12/2020</u>
<u>Mengetahui</u> Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M. Farm.		<u>15/12.2020</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: 7 Oktober 2020

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN FRAKSI DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*) TERHADAP KADAR MDA DAN AKTIVITAS KATALASE PADA TIKUS PUTIH ARTRITIS REMATOID YANG DIINDUKSI OLEH *COMPLETE FREUD ADJUVANT*

Devita Ayu Setyoningsih
1504015100

Daun Bunga Matahari memiliki aktivitas sebagai antirematoid dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus L.*) sebagai antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan aktivitas katalase pada tikus artritis rematoid yang diinduksi CFA. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Pelakuan terdiri dari kelompok normal, kelompok positif diberikan prednison 0,5 mg/kgBB, kelompok negative diberikan suspensi Na-CMC, kelompok fraksi n-heksan, kelompok fraksi etil asetat, dan kelompok fraksi air. Data kadar MDA dan aktivitas katalase yang diperoleh dianalisa secara statistik dengan uji ANOVA satu arah dilanjutkan dengan uji Tukey. Hasil kadar MDA dan aktivitas katalase menunjukkan bahwa kelompok fraksi n-heksan, etil asetat, dan air berkhasiat sebagai antioksidan yang ditunjukkan dengan mencegah peningkatan kadar MDA dan penurunan aktivitas katalase, tetapi yang paling baik menunjukkan aktivitas antioksidan adalah fraksi etil asetat yang sebanding dengan kontrol positif (Prednison).

Kata Kunci: Fraksi Daun Bunga Matahari, Antioksidan, MDA, Katalase.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Dengan mengucapkan Alhamdulillah, penulis panjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT karena atas limpahan nikmat, karunia dan rahmat-Nya kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini, dengan judul **“UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN FRAKSI DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*) TERHADAP KADAR MDA DAN AKTIVITAS KATALASE PADA TIKUS PUTIH ARTRITIS REMATOID YANG DIINDUKSI OLEH *COMPLETE FREUD ADJUVANT*”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah banyak membantu penulis selama masa perkuliahan hingga skripsi ini selesai, terima kasih kepada yang terhormat:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si, selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Ibu Apt. Kori Yati, M.Farm, selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu Dr. apt. Siska, M.Farm, selaku pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Ibu Ema Dewanti, M. Si, selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Ibu Rindita, M.Si, selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan dari awal hingga akhir kelulusan.
6. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini dan telah banyak membantu dalam penelitian.
7. Terima kasih khususnya kepada Ibunda tercinta Ibu Jatwatiningsih, dan Kakak Tercinta Dovie Ariviyani H, ST, serta keluarga atas doa dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materil.
8. Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis sangat menyadari bahwa dalam melakukan penelitian serta penulisan skripsi ini masih sangat jauh dari sempurna. Untuk itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik dari pembaca untuk membangun dan menyempurnakan skripsi ini.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Bunga Matahari (<i>Helianthus annuus</i> L.)	4
2. Simplisia	5
3. Ekstrak dan Ekstraksi	5
4. Fraksinasi	6
5. Inflamasi	6
6. Arthritis Rematoid	7
7. Radikal Bebas	9
8. Antioksidan	9
9. Malondialdehid (MDA)	9
10. Katalase	10
11. <i>Complete Freud's Adjuvant</i> (CFA)	10
12. Kortikosteroid	11
13. Tikus	11
B. Kerangka Berpikir	12
C. Hipotesis	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Tempat dan Waktu Penelitian	14
1. Tempat Penelitian	14
2. Waktu Penelitian	14
B. Metode Penelitian	14
1. Alat Penelitian	14
2. Bahan Penelitian	14
3. Hewan Uji	15
C. Prosedur Penelitian	15
1. Determinasi Tumbuhan	15
2. Pengumpulan Bahan	15
3. Pembuatan Serbuk Simplisia	15
4. Pembuatan Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	16
5. Pembuatan Fraksi Daun Bunga Matahari	16
6. Pemeriksaan Karakteristik	17
7. Persiapan Hewan Uji	19

8. Perhitungan Dosis	19
9. Pembuatan Sediaan Uji Fraksi dan Sediaan Pembanding	20
10. Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Uji	21
11. Pengujian Kadar MDA dan Katalase (CAT)	23
D. Analisis Data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
A. Hasil Determinasi Tumbuhan	26
B. Pembuatan Simplisia Daun Bunga Matahari	26
C. Pembuatan Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	27
D. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	28
E. Pembuatan Fraksi Daun Bunga Matahari	29
F. Pemeriksaan Karakteristik Fraksi Daun Bunga Matahari	30
G. Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Bunga Matahari	31
H. Parameter yang Menunjukkan Hewan Mengalami Arthritis Rematoid	32
I. Pengujian Kadar MDA	34
J. Pengujian Aktivitas Katalase (CAT)	37
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	39
A. Simpulan	39
B. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	46



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi	18
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Daun Bunga Matahari	28
Tabel 3. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	28
Tabel 4. Hasil Rendemen Fraksinasi Daun Bunga Matahari	30
Tabel 5. Pemeriksaan Karakteristik Fraksi Daun Bunga Matahari	30
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Bunga Matahari	31
Tabel 7. Volume Udem Kaki Tikus Putih Jantan pada Hari Ke-7, 14, dan 21	32
Tabel 8. Persentase Penurunan Leukosit, Granulosit, dan Limfosit	33
Tabel 9. Hasil Pengukuran Kadar MDA setelah Induksi	35
Tabel 10. Hasil Pengukuran Aktivitas Katalase setelah Induksi	37



DAFTAR GAMBAR

		Hlm
Gambar 1.	Tanaman Bunga Matahari dan Daun Bunga Matahari	4
Gambar 2.	Skema Perlakuan terhadap Hewan Uji	22
Gambar 3.	Kurva Standar TEP	34
Gambar 4.	Hasil Pengukuran Kadar MDA	35
Gambar 5.	Hasil Pengukuran Aktivitas Katalase (Unit/mL)	37



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm	
Lampiran 1.	Determinasi Tumbuhan Daun Bunga Matahari	46
Lampiran 2.	Surat Keterangan Kesehatan Hewan	47
Lampiran 3.	Kode Etik Penelitian	48
Lampiran 4.	Susut Pengeringan	49
Lampiran 5.	Sertifikat <i>Tetraethoxypropane</i> (TEP)	52
Lampiran 6.	<i>Trichloroacetic Acid</i> (TCA)	53
Lampiran 7.	<i>Thiobarbituric Acid</i> (TBA)	54
Lampiran 8.	H ₂ O ₂ 30%	55
Lampiran 9.	Skema Prosedur Penelitian	56
Lampiran 10.	Pembuatan Ekstrak Daun Bunga Matahari	57
Lampiran 11.	Skema Prosedur Fraksinasi	58
Lampiran 12.	Perhitungan Hasil Rendemen	59
Lampiran 13.	Perhitungan Kadar Abu Total	60
Lampiran 14.	Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	64
Lampiran 15.	Penapisan Fitokimia Fraksi Daun Bunga Matahari	66
Lampiran 16.	Perhitungan Dosis	68
Lampiran 17.	Skema Perlakuan terhadap Hewan Uji	72
Lampiran 18.	Skema Pengambilan Darah Tikus	73
Lampiran 19.	Pembuatan Kurva Standar TEP	74
Lampiran 20.	Perhitungan Kurva Standar MDA	75
Lampiran 21.	Skema Pengukuran MDA	78
Lampiran 22.	Perhitungan Pengenceran dan Kadar MDA	79
Lampiran 23.	Hasil Statistik Kadar MDA	81
Lampiran 24.	Skema Pengukuran Aktivitas Katalase	84
Lampiran 25.	Perhitungan Konsentrasi H ₂ O ₂	85
Lampiran 26.	Perhitungan Aktivitas Katalase	86
Lampiran 27.	Hasil Statistik Aktivitas Katalase	88
Lampiran 28.	Dokumentasi	91

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi merupakan sebuah reaksi yang kompleks dari sistem imun tubuh pada jaringan vaskuler yang menyebabkan akumulasi dan aktivasi leukosit serta protein plasma yang terjadi pada saat infeksi, keracunan maupun kerusakan sel. Inflamasi sebagai respon imun pertama bertujuan untuk merusak zat atau objek asing yang dianggap merugikan, baik itu sel yang rusak, bakteri, atau virus (Abbas *et al.*, 2014). Inflamasi dapat terjadi secara akut dan kronik. Inflamasi akut berlangsung secara singkat ditandai dengan vasodilatasi lokal yang akan meningkatkan permeabilitas kapiler dan emigrasi leukosit terutama neutrofil. Inflamasi kronik berlangsung ditandai dengan adanya limfosit dan makrofag, fibrosis, dan nekrosis jaringan (Kumar *et al.*, 2007). Salah satu jenis penyakit yang erat kaitannya dengan inflamasi kronik adalah artritis rematoid.

Artritis Rematoid (AR) adalah penyakit autoimun progresif dengan inflamasi kronik yang menyerang sistem muskuloskeletal namun dapat melibatkan organ dan sistem tubuh secara keseluruhan, yang ditandai dengan pembengkakan, nyeri sendi serta destruksi jaringan sinovial yang disertai gangguan pergerakan diikuti dengan kematian prematur (McInnes, 2011). Penyebab AR masih belum diketahui secara pasti, namun banyak faktor risiko yang dapat meningkatkan angka kejadian AR. Diantaranya adalah faktor genetik, usia lanjut, jenis kelamin, faktor sosial ekonomi, faktor hormonal, etnis, dan faktor lingkungan seperti merokok, infeksi, faktor diet, polusi, dan urbanisasi (Tobon *et al.*, 2009).

AR adalah salah satu kondisi yang menyebabkan stres oksidatif. Radikal bebas diproduksi dalam jumlah berlebihan yang meningkatkan interaksi jalur inflamasi dan dengan sel inang termasuk kondrosit, fibroblas, dan osteoklas. Radikal bebas juga dapat diproduksi oleh monosit, makrofag, dan granulosit. Respons inflamasi disertai dengan pembentukan senyawa oksidan melalui sel-sel inflamasi (neutrofil). Tingkat antioksidan dalam cairan sinovial dan serum pasien AR lebih rendah daripada orang sehat (Abdollahzad, 2016). Radikal bebas menyebabkan metabolit peroksidasi lipid yang meningkat dalam serum dan cairan sinovial pasien AR yaitu malondialdehid (MDA) dan menurunnya

antioksidan endogen pada pasien AR (Mahajan & Vishal, 2004). Peran antioksidan pada penderita AR dihubungkan dengan berbagai fungsi sistem imun dan kerusakan oksidatif membran sendi akibat inflamasi. Kerusakan oksidatif yang terjadi disebabkan oleh peningkatan radikal bebas atau oksidan yang akhirnya dapat meningkatkan stress oksidatif tubuh (Deaney *et al*, 2001).

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2016 menyatakan bahwa penderita Arthritis Rematoid (AR) diseluruh dunia sudah mencapai angka 335 juta dan diperkirakan jumlah penderita AR akan selalu mengalami peningkatan hingga tahun 2025 dengan indikasi lebih dari 25 % akan mengalami kelumpuhan (Bawarodi *et al*, 2017). Prevalensi AR sering terjadi pada wanita sekitar 12,21 juta dibandingkan laki-laki sekitar 2,6 juta pada tahun 2000, dan meningkat menjadi 14,87 juta wanita dan 3,16 juta laki-laki pada tahun 2010 (Rudan *et al*, 2015). Prevalensi AR tingkat nasional pada penduduk usia ≥ 75 tahun mencapai 18,95%. Angka kejadian AR tingkat nasional didominasi oleh wanita sebesar 8,46% sedangkan pada laki-laki mencapai 6,13%. Prevalensi AR tertinggi terjadi di Provinsi Aceh sebesar 13,26%, sedangkan terendah di Provinsi Sulawesi Barat mencapai 3,16% (Departemen Kesehatan, 2018).

Kortikosteroid adalah salah satu obat yang sering digunakan pada terapi penyakit AR untuk meredakan gejala dan dapat memperlambat kerusakan sendi (Suarjana, 2014). Kortikosteroid oral dapat digunakan untuk mengontrol nyeri dan sinovitis selama proses *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) menimbulkan efek terapi. Terapi kortikosteroid diberikan dalam jangka waktu sesingkat dan dosis rendah untuk mencapai efek klinis, dosis rendah kortikosteroid setara prednison $< 7,5$ mg sehari (Katzung, 2012). Penggunaan kortikosteroid jangka panjang serta dosis tinggi berkaitan dengan efek samping yang dapat ditimbulkan seperti osteoporosis, katarak, hiperglikemia, hipertensi, dan reterensi cairan (Suarjana, 2014). Hal ini yang mendorong peneliti untuk mencari bahan alam yang memiliki efek anti arthritis rematoid yang efektif dan aman mengingat Indonesia memiliki sumber daya alam yang melimpah (Adnyana *et al*, 2012). Salah satu bahan alam yang dapat digunakan adalah daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.). Daun bunga matahari mempunyai kandungan berupa flavonoid, fenol, alkaloid, saponin, dan tannin (Verma *et al*, 2016). Salah

satu hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol 95% daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) dapat meningkatkan aktivitas superoksida peroksidase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) dan menurunkan aktivitas lipid peroksidase (LPO) yang menunjukkan adanya proses penghambatan inflamasi dengan mengurangi produksi radikal bebas dengan pemberian dosis efektif 100, 200, dan 400 mg/kgBB (Suralkar *et al*, 2015).

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan pengujian lebih lanjut terkait aktivitas antioksidan terhadap potensial antiarthritis melalui uji aktivitas antioksidan dari fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) terhadap kadar MDA dan aktivitas katalase pada tikus putih AR yang diinduksi oleh *Complete Freuds Adjuvant* (CFA).

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan uraian diatas, maka permasalahan dari penelitian ini adalah apakah fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) memiliki aktivitas sebagai antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan aktivitas katalase pada tikus arthritis rematoid yang diinduksi CFA?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) sebagai antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan aktivitas katalase pada tikus arthritis rematoid yang diinduksi CFA

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat mengenai pemanfaatan bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) sebagai sumber antioksidan alami terhadap penyakit arthritis rematoid.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Litchman AH, & Pillai S. 2014. *Basic Immunology*. 4th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. Hlm. 19.
- Abdollahzad H. 2016. Importance of Antioxidant in Rheumatoid Arthritis. Dalam: *Austin Arthritis*. Austin Publishing Group, Iran. Hlm. 1.
- Adnyana Ketut I, Elin Y.S, Wenny I. 2012. Anti Rheumatoid Arthritis Effect Water Fraction Of Siwalan Fruit (*Borassus flabellifer* L.) To Mice Induced By Complete Freund's Adjuvants. Dalam: *Jurnal Medika Planta*. ITB, Bandung. Hlm. 55.
- Afiati F, Nina AW, & Kusmiati. 2015. Pengaruh Antioksidan Eksopolisakarida dari Tiga Galur Bakteri Asam Laktat pada Sel Darah Domba Terinduksi *tert*-Butil Hidroperoksida (*t*-BHP). Dalam: *Jurnal Biologi Indonesia*. Vol 11. No 2. Hlm. 225-232.
- Akbar B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Adabia Press, Jakarta. Hlm. 4.
- Al- Snafi Ali Esmail. 2018. The Pharmacological Effect of *Helianthus annuus*- A Review. Dalam: *Indo American Journal Pharmaceutical Science*. Vol 5 (3). Hlm. 1746-1752.
- Andriyani D, Pri IU, Binar AD. 2010. Penetapan Kadar Tanin Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum*. L). Dalam: *Journal Pharmacy*. Vol 7. Hlm. 1-11.
- Apriana R, Supriyatin, & Sri Rahayu. 2016. Pengaruh Aktivitas Fisik Maksimal dan Ekstrak Daun Bambu Manggong (*Gigantochloa manggong*) Terhadap Aktivitas Katalase pada Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Dalam: *Jurnal Biologi Indonesia*. Vol 12 (1). Hlm. 34-38.
- Arkerman H, David. 2006. Efek Vitamin C dan E Terhadap Sel Goblet Saluran Nafas pada Tikus Akibat Pajanan Asap Rokok. *Universa Medicina*. Vol 25. No 2. Hlm 61-66.
- Arribas.I.J. 2014. An Introduction To The Sunflower Crop. Dalam: *Nova Science Publisher*. Hlm. 1-4.
- Ayuningati LK, Dwi M, & Marsoedi H. 2018. Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Pasien Dermatitis Atopik dan Nondermatitis Atopik. Dalam: *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin- Periodical of Dermatology and Venerology*. Vol 30. No 1. Hlm. 58-64.
- Bawarodi F, Julia R, & Reginus M. 2017. Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kekambuhan Penyakit Rematik Di Wilayah Puskesmas Beo Kabupaten Talaud. Dalam: *E-Journal Keperawatan*. Vol 5. No 1. Hlm. 2
- Cerhan JR, Kenneth GS, Linda AM, Ted RM, & Lindsey A. 2003. Antioxidant Micronutrient and Risk of Rheumatoid Arthritis in a Cohort of Older

- Women. Dalam: *American Journal of Epidemiology*. Vol 154. No 2. Hlm. 345-354
- Clause BT.1998. The Wistar Rat as a Right Choice: Establishing Mammalian Standards and the Ideal of a Standardized Mammal. Dalam: *Journal of the History of Biology*. Vol 26 (2). Hlm. 329-349.
- Choudhary N, Lokesh KB, & Kedar SP. 2018. Experimental Animals Models for Rheumatoid Arthritis. Dalam: *Immunopharmacology and Immunotoxicology Journal*. Vol 40 (3). Hlm. 193-200.
- Choy E. 2012. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Dalam: *Rheumatology Journal*. Vol 51. Hlm. 3-11.
- Deaney CL, Fecyi K, & Forrest CM. Level of Lipid Peroxidation Products in Acronic Inflammatory Disorder. Dalam: *Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology*. Vol 110. Hlm. 87-95.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 755.
- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 7-10.
- Departemen Kesehatan RI. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 2,3, 6.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 321-326.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 3.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 171,174-175.
- Departemen Kesehatan. 2018. *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hlm. 56.
- DIH. 2009. *Drug Information Handbook*. 17th Edition. American Pharmacist Association, Amerika. Hlm 109-112.
- Dipiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. and DiPiro C. V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. McGraw-Hill Education Companies, Inggris. Hlm. 29.
- Dwivedi A, Sharma GN, & Kaushik AY. 2015. Evaluation of *Helianthus annuus* L. Leaves extract for the antidiarrheal and antihistaminic activity. Dalam: *Int.J. Res Ayurveda Pharm*. Vol 6 (1). Hlm. 2-8.

- Fajrin FA, Junaidi K, & Imam S. 2013. Histologi Dorsal Horn Dari Spinal Cord yang Mengalami Nyeri Inflamasi Akibat Induksi CFA (*Complete Freud's Adjuvant*) Setelah Pemberiaan Gabapentin dan Baclofen. Dalam: *Buletin Penelitian Kesehatan* Vol 41 No 4. Hlm. 225-236.
- Federer W. 1963. *Experimental Design Theory and Application*. Oxford: Oxford and Lbh Publish Hinc. Hlm. 12.
- Grotto D, Lucas S.M, Juliana V, Clovis P, Gabriela S. 2009. Importance of The Lipid Peroxidation Biomarkers and Methodological Aspects for Malondialdehyde Quantification. Dalam: *Journal Quimica Nova*. Vol 32. No 1. Hlm. 169-172.
- Guidelines for the research use of adjuvant*. 2005. <http://oacu.od.nih.gov/ARAC/freunds.pdf>. Diakses 28 April 2019.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm 14, 21,65,79,103,193-195.
- Harborne J B. 1987. *Metode Fitokimia*. Penerbit ITB. Bandung. Hlm 1-10.
- Hasanah M. 2019. Aktivitas Antineuroinflamasi Fraksi N-Butanol Daun Semanggi (*Marsilea crenata* C. Presl) Secara In Vitro pada Sel Mikroglia HMC3. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. Hlm. 66-67.
- Hidayati DN, Cicih S, Umroh M. 2018. Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Dan Kulit Batang Berenuk (*Crescentia cujete* Linn). Dalam: *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*. Hlm. 1-5.
- Heagen M, Keith Jr, Collins M, Nickerson-Nutter CL. 2007. Utility of animal models for identification of potential thearapeutics for rheumatoid arthritis. Dalam: *Ann Rheum Dis*. Vol 67. Hlm. 1505-1515.
- Ibrahim TA, Ajongbolo KF, Aladekoyi G. 2014. Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Crude Extracts of *Basella alba* and *Helianthus annuus* on Selected Food Pathogens. Dalam: *Journal of Microbiology and Biotechnonology*. Vol 3. No 2. Hlm. 3.
- Jayaprakasha T, Koduri S, Divya T.B. 2013. Evaluation of Arnti-Arthritic activity using Freud's Adjuvant Induced Arthritis in Albino Rats. Dalam: *An International Journal*. Vol 1(9). Hlm. 892-895.
- Katno. 2008. *Pengelolaan Pasca Panen Tanaman Obat*. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Jakarta. Hlm. 7-11.
- Katzung BG, Susan BM, Anthony JT. 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 12 Terjemahan: Brahm UP, Ricky S, Paulus H, Marissa I, Herman O. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm. 650.

- Kumar V, Cotran RS, Stanley I, Robbins. 2007. *Basic Pathology*. Volume I. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm. 35,64,151-154.
- Kumalasari E, Nanik S. 2011. Aktivitas Antifungi Ekstrak Etanol Batang Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen.) Terhadap *Candida albicans* serta Skrining Fitokimia. Dalam: *Jurnal Ilmiah Kefarmasiaan*. Vol 1. No 2. Hlm. 51-62.
- Kusmiati, Ni Wayan SA. 2011. Potensi Lutein dari Biji Jagung Manis (*Zea mays* L.) sebagai Senyawa Antioksidan Diuji secara in Vitro. Dalam: *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia III*. Hlm. 805-812.
- Laksana, Toga. 2010. *Pembuatan Simplisia dan Standarisasi Simplisia*. UGM Press, Yogyakarta. Hlm. 20.
- Mahajan A, Vishal RT. 2004. Antioxidants and Rheumatoid Arthritis. Dalam: *J Indian Rheunato Assoc*. Vol 12. Hlm. 139-142.
- Maifitrianti, Landyun RS, Nuroh, Rizqa AMA, Widya DM. 2019. Aktifitas Antiinflamasi Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol 95% Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Pada Tikus Putih Jantan. Dalam: *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol 16 No 1. Hlm. 1-16.
- Malik A, Ferawati E, Risda W. 2014. Skrining Fitokimia dan Penetapan Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Metanolik Herba Boroco (*Celosia argentea* L.). Dalam: *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. Vol 1. No 1. Makassar. Hlm.1- 4.
- McInnes B, George S. 2011. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Dalam: *The New England Journal of Medicine*. Vol 23. Hlm. 2205- 2219.
- Momuat LI, Meiske SS, Ni Putu P. 2011. Pengaruh VCO Mengandung Ekstrak Wortel Terhadap Peroksidasi Lipid Plasma. Dalam: *Jurnal Ilmiah Sains* Volume 11. Hlm. 296-298.
- Murray Robert K. 2009. *Biokimia Harper*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm 103, 640.
- Ngibad K. 2019. Phytochemical Screening of Sunflower Leaf (*Helianthus annuus*) and Anting-Anting (*Acalyphia indica* Linn) Plant Ethanol Extract. Dalam: *Borneo Journal of Pharmacy*. Vol 2. No 1. Hlm 24-29.
- Nisma F, Almawati S, Muhammad F. 2010. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Berdasarkan Aktivitas SOD (*Superoxyd Dismutase*) dan Kadar MDA (Malonildialdehide) pada Sel Darah Merah Domba yang Mengalami Stress Oksidatif in Vitro. Dalam: *Jurnal Farmasains*. Vol 1. No 1. Hlm. 1-7.
- Pahriyani A, Ema D, Nafa DW. 2019. Aktifitas Fraksi Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Rosela (*Hibiscus sabdriffa* L.) Terhadap Peningkatan Jumlah Eritrosit Tikus Anemia. Dalam: *Prosding Seminar Penguatan Riset dan*

Luarannya sebagai Budaya Akademik di Perguruan Tinggi memasuki Era 5.0. Hlm. 706- 717.

- Paramita NLPV, Andani NMD, Putri APY, Indriyani NKS, Susanti NMP. 2019. Karakteristik Simplisia Teh Hitam Dari Tanaman (*Camelia sinensis* Var *assamica*) dari Perkebunan Teh Bali Cahaya Amerta, Desa Angseri, Kecamatan Baturiti, Kabupaten Tabanan Bali. Dalam: *Journal of Chemistry*. Vol 13 (1). Hlm. 58-66.
- Patel M, Muruganathan, Shivalinge PGK. 2012. In Vivo Animal Model in Preclinical Evaluation of Anti Inflammatory Activity A- Review. Dalam: *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*. Vol 1 (2). Hlm 1-5.
- Pratiwi L, Fudoli A, Martien R, dan Pramono S. 2016. Ekstrak etanol, ekstrak etil asetat, Fraksi etil asetat, dan Fraksi n-heksan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Sumber Zat Bioaktif Penangkal Radikal Bebas. Dalam: *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Vol 1 No 1. Hlm. 75.
- Price, S.A., & Wilson. L.M. 2015. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm. 1385.
- Priyanto, D. 2010. *Paham Analisa Statistik Data Dengan SPSS*. Medikom, Yogyakarta. Hlm. 41, 71, 76.
- Putra TR, Suega K, Artana IGNB. 2013. *Pedoman Diagnosis Terapi Ilmu Penyakit Dalam*. Udayana Press, Bali. Hlm 25-30.
- Purwotresna E. 2012. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air dan Etanol Daun Sirsak Secara In Vitro Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase. *Skripsi*. Institut Pertanian Bogor, Bogor. Hlm. 26-28.
- Reagan SS, Nihal K, Ahmad N. 2007. Dose Translation from Animal to Human Studies Revisited. *The FASEB Journal*. Hlm. 659-661.
- Rudan I, Angelika P, Shinjoo M. 2015. Prevalence of Rheumathoid Arthritis in low and middle Income Countries: A Systematic Review and Analysis. Dalam: *Journal of Global Health*. Vol 5. No 1. Hlm. 1-10.
- Rowe RC, Paul JS, Marian EQ. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Exipients*. 6th Edition. The Pharmaceutical Press, London. Hlm 30.
- Salamah N, Miftahul R, Muhti AA. 2017. Pengaruh metode penyarian terhadap kadar alkaloid total daun jembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa*.BL) dengan metode spektrofotometri visible. Dalam: *Journal Pharmacia*. Vol 7. No 1. Hlm. 113-122.
- Sarimanah J, Ketut AI, Elin Y, Neng FK. 2017. The Antirheumatic Activity *Muntigia calabura* L Leaves Ethanol Extract and Its Fraction. Dalam: *Asian*

- Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol 10. No 1. Hlm. 84-86.
- Sirois M. 2005. *Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures*. United States of America, Mosby Inc. Hlm. 55-60.
- Snehalatha U., M. Anburajan, B. Venkatraman, and M. Menaka. 2012. Evaluation of Complete Freund's Adjuvant Induced Arthritis in a Wistar Rat Model. Dalam: *Comparison of thermography and histopathology*. Vol 4. Hlm. 2-7.
- Suarjana I.N. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI*. Interna Publishing, Jakarta. Hlm. 3132.
- Suralkar Anupama A., Jadhav. S.G.N, & Bhoite CT. 2015. Anti-arthritis Potential of *Helianthus annuus* in Laboratory Animals. Dalam: *Asian of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol 8 (6). Hlm. 1-5.
- Tobon J Gabriel, Pierre Youinou, Alain Saraux. 2009. The environment, geoepidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. Dalam: *Autoimmunity Reviews*. Elsevier. Vol 35. Hlm. 3-5.
- Untari EK, Sri W, Agustia D. 2014. Efek Fraksi n-heksana Kulit *Hylocereus polyrhizus* Terhadap Aktivitas Katalase Tikus Stres Oksidatif. Dalam: *Pharmacy Science Research*. Vol 1. No 3. Hlm. 141-150.
- Utami YP, Abdul HU, Reny S, Indah K. 2017. Standarisasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahassae* Teijsm & Binn.). Dalam: *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Science*. Vol 2(1). Hlm 32-39.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. 2006. Free Radicals Metals and Antioxidants in Oxidative Stress Induced Stress. Dalam: *Chemico Biological Interaction*. Hlm. 1-40.
- Verma Devshree, Meena Sahu, and K.K. Harris. 2016. Phytochemical analysis of *Helianthus annuus* L. (Angiosperms: Asteraceae). Dalam: *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Science*. Vol 6(3). Hlm. 1-16.
- Widyaningsih W, Sativa R, Primardiana I. 2015. Efek Antioksidan Ekstrak Ganggang Hijau (*Ulva lactuca* L.) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase (SOD) Hepar Tikus yang diinduksi CCl₄. Dalam: *Jurnal Media Farmasi*. Vol 12. No 2. Hlm. 165.
- Wijaya H, Lukman Junaidi. 2011. Antioksidan: Mekanisme Kerja dan Fungsinya Dalam Tubuh Manusia. Dalam: *Journal of Agro-Based Industry*. Vol 28. No 1. Hlm. 44-55.
- Zaetun S, Lale BKD, Ida Bagus RW. 2018. Profil Kadar MDA (Malondialdehyde) sebagai Penanda Kerusakan Seluler Akibat Radikal Bebas pada Tikus yang diberikan Air Beroksigen. Dalam: *Jurnal Analisis Medika Bio Sains*. VOL 5. No 1. Hlm.79-84.