

**UJI AKTIVITAS ANTI *RHEUMATOID ARTHRITIS* FRAKSI N-HEKSAN,  
ETIL ASETAT, AIR DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*)  
TERHADAP VOLUME UDEM KAKI TIKUS PUTIH JANTAN GALUR  
WISTAR**

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

**Disusun oleh:**  
**Jihan Raissa Noor**  
**1504015198**



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

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS ANTI RHEUMATOID ARTHRITIS FRAKSI N-HEKSAN,  
ETIL ASETAT, AIR DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*)  
TERHADAP VOLUME UDEM KAKI TIKUS PUTIH JANTAN GALUR  
WISTAR**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Jihan Raissa Noor, NIM 1504015198**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>2/11/21</u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Kriana Efendi, M.Farm.</b>		<u>19 September 2020</u>
<u>Penguji II</u> <b>apt. Vera Ladeska, M.Farm.</b>		<u>21 September 2020</u>
<u>Pembimbing I :</u> <b>Dr. apt. Siska, M.Farm.</b>		<u>23 September 2020</u>
<u>Pembimbing II :</u> <b>Ema Dewanti, M.Si.</b>		<u>24 September 2020</u>
<u>Mengetahui:</u>		
<b>Ketua Program Studi,</b> <b>apt. Kori Yati, M.Farm.</b>		<u>28 September 2020</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **28 Agustus 2020**

## ABSTRAK

### UJI AKTIVITAS ANTI *RHEUMATOID ARTHRITIS* FRAKSI N-HEKSAN, ETIL ASETAT, AIR DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*) TERHADAP VOLUME UDEM KAKI TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

Jihan Raissa Noor  
1504015198

*Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit autoimun dengan inflamasi pada persendian. Daun bunga matahari memiliki aktivitas farmakologi sebagai analgesik dan anti inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus L.*) dalam menurunkan volume udem kaki tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA). Ekstrak daun bunga matahari dimaserasi dengan etanol 95% kemudian difraksinasi dengan menggunakan 3 pelarut yaitu *n*-Heksan, etil asetat dan air. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur *wistar* dan terbagi menjadi 6 kelompok. Tikus putih jantan galur *wistar* diinduksi dengan CFA kecuali kontrol normal. Kelompok dalam penelitian ini adalah kontrol positif (diberikan prednison), kelompok negatif (diberikan Na CMC 0,5%), kelompok fraksi *n*-Heksan, etil asetat dan air, sedangkan kelompok kontrol normal tidak diberi perlakuan. Dari hasil pengujian yang memberikan efek aktivitas anti *rheumatoid arthritis* paling baik adalah fraksi etil asetat karena dapat menurunkan udem hampir secara keseluruhan.

**Kata Kunci:** *Helianthus annuus L.*, Fraksi, *Rheumatoid Arthritis*, Volume Udem.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT atas seluruh rahmat, hidayat, kesabaran, kemudahan dan keridhaanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi berjudul **“UJI AKTIVITAS ANTI *RHEUMATOID ARTHRITIS* FRAKSI N-HEKSAN, ETIL ASETAT, AIR DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*) TERHADAP VOLUME UDEM KAKI TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR”**

Skripsi ini disusun sebagai tugas akhir yang merupakan salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta. Penulis dalam menyelesaikan skripsi ini mendapat banyak bantuan, bimbingan, dukungan dan nasehat yang sangat berharga dari semua pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, penulis dengan penuh kesungguhan dan kerendahan hati ingin mengucapkan terima kasih atas peran serta:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS UHAMKA
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA
3. Ibu Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
5. Bapak Anang Rohwiyono. M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA
7. Ibu Dr. apt. Siska, M. Farm., selaku pembimbing I dan Ibu Ema Dewanti, M.Si., selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
8. Ibu Rindita, M.Si., selaku pembimbing akademik yang telah mengarahkan dan membimbing penulis selama 8 semester ini.
9. Seluruh Dosen serta staf dan karyawan FFS UHAMKA.
10. Ayahanda tercinta Suryono dan Ibunda tersayang Ermawati yang luar biasa tiada hentinya memberikan dukungan baik moril maupun materil, serta seluruh keluarga yang selalu mendoakan dan memberikan dorongan semangat dan motivasi yang tak pernah putus kepada penulis.
11. Teman-teman kelompok penelitian saya Devita dan Alfiana serta teman-teman seperjuangan FFS UHAMKA Angkatan 2015 yang secara langsung dan tidak langsung memberikan bantuan dan dorongan semangatnya.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian skripsi ini masih terdapat kekurangann. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

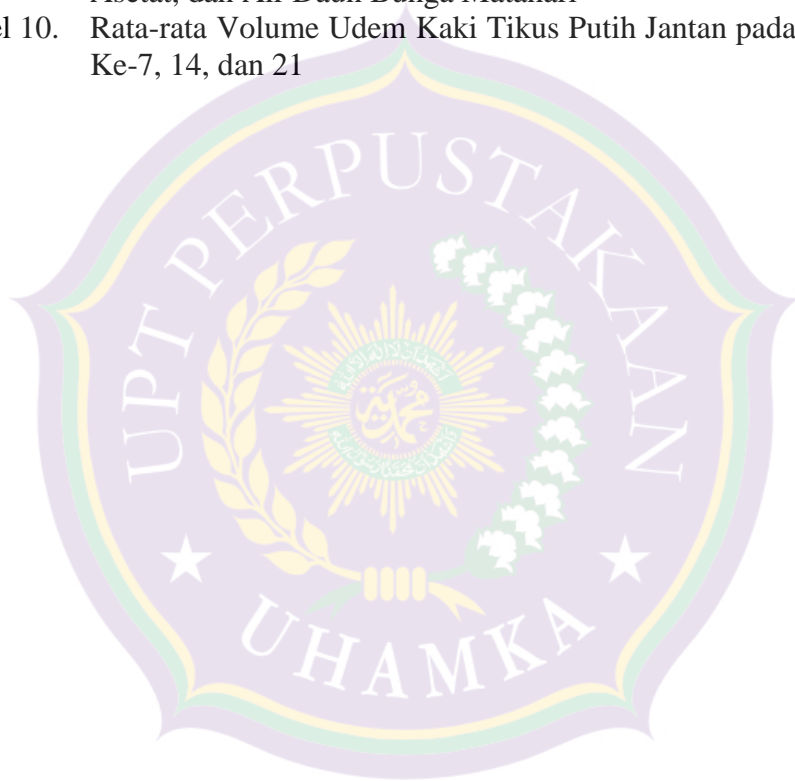
	Hlm.
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Bunga Matahari ( <i>Helianthus annuus L.</i> )	4
2. Simplisia	6
3. Ekstrak, Ekstraksi, dan Fraksinasi	6
4. Kromatografi Lapis Tipis	7
5. Inflamasi	7
6. <i>Rheumatoid Arthritis</i>	7
7. <i>Complete Freund's Adjuvant (CFA)</i>	8
8. Pengukuran Udem	8
9. Kortikosteroid	8
10. Tikus	9
B. Kerangka Berpikir	10
C. Hipotesis	10
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>11</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	11
B. Pola Penelitian	11
C. Metode Penelitian	11
1. Alat Penelitian	11
2. Bahan Penelitian	12
3. Hewan Uji	12
D. Prosedur Penelitian	13
1. Determinasi Tanaman dan Pengumpulan Bahan Simplisia	13
2. Persiapan Hewan Uji	13
3. Pembuatan Serbuk Daun Bunga Matahari	13
4. Pembuatan Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	14
5. Pembuatan Fraksinasi Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	14
6. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	15
7. Penapisan Fitokimia Ekstrak	16
8. Penapisan Fitokimia dengan KLT pada Fraksi	17
9. Perhitungan Dosis	18
10. Pembuatan Sediaan Bahan Uji Fraksi dan Pembanding	19

11. Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Uji	20
12. Uji Anti <i>Rheumatoid Arthritis</i>	20
E. Analisis Data	21
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>23</b>
A. Hasil Determinasi Tanaman	23
B. Aklimatisasi dan Rancangan Penelitian	23
C. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Bunga Matahari	23
D. Hasil Ekstraksi Daun Bunga Matahari	24
E. Hasil Fraksinasi Daun Bunga Matahari	26
F. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak dan Fraksi Daun Bunga Matahari	27
G. Hasil Penapisan Uji Fitokimia	29
H. Uji Anti <i>Rheumatoid Arthritis</i>	31
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>39</b>
A. Simpulan	39
B. Saran	39
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>40</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>45</b>



## DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Penapisan Fitokimia Fraksi Daun Bunga Matahari dengan Metode KLT	18
Tabel 2. Kelompok Perlakuan Hewan Uji	20
Tabel 3. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Bunga Matahari	23
Tabel 4. Hasil Ekstraksi Daun Bunga Matahari	25
Tabel 5. Hasil Fraksinasi Daun Bunga Matahari	26
Tabel 6. Hasil Uji Organoleptik Daun Bunga Matahari	27
Tabel 7. Hasil Uji Susut Pengeringan dan Kadar Abu	28
Tabel 8. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	29
Tabel 9. Hasil Penapisan Fitokimia KLT Fraksi n-Heksan, Etil Asetat, dan Air Daun Bunga Matahari	30
Tabel 10. Rata-rata Volume Udem Kaki Tikus Putih Jantan pada Hari Ke-7, 14, dan 21	32



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Hlm.</b>
Gambar 1. Tanaman Bunga Matahari ( <i>Helianthus annuus</i> L.)	4
Gambar 2. Skema Prosedur Ekstraksi	14
Gambar 3. Perbandingan Persentase Penghambatan Udem Tiap Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-7, 14, dan 21 setelah Induksi	35





## DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm.
Lampiran 1.	Skema Prosedur Penelitian	45
Lampiran 2.	Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	46
Lampiran 3.	Skema Pembuatan Fraksi n-Heksan, Etil Asetat, dan Air Daun Bunga Matahari	47
Lampiran 4.	Skema Pembagian Kelompok Hewan Uji	48
Lampiran 5.	Surat Determinasi Tumbuhan	49
Lampiran 6.	Surat Kode Etik Penelitian	50
Lampiran 7.	Surat Keterangan Kesehatan Hewan	51
Lampiran 8.	Perhitungan Persen Rendemen dan Kadar Abu	52
Lampiran 9.	Surat Hasil Susut Pengeringan (LABKESDA)	57
Lampiran 10.	Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Bunga Matahari	60
Lampiran 11.	Hasil Penapisan Fitokimia Fraksi n-Heksan, Etil Asetat, dan Air Daun Bunga Matahari Menggunakan Metode KLT	62
Lampiran 12.	Perhitungan Dosis Sediaan Uji	65
Lampiran 13.	Perhitungan dan Tabel Persentase Penghambatan Volume Udem Rata-rata	67
Lampiran 14.	Skema Kerja Pelaksanaan Uji Anti <i>Rheumatoid Arthritis</i>	70
Lampiran 15.	Tabel Hasil Data Orientasi dan Hasil Perlakuan Data Volume Udem	71
Lampiran 16.	Hasil Uji Statistik terhadap Data Udem Seluruh Kelompok Hewan Uji pada Hari Ke-7	73
Lampiran 17.	Hasil Uji Statistik terhadap Data Udem Seluruh Kelompok Hewan Uji pada Hari Ke-14	75
Lampiran 18.	Hasil Uji Statistik terhadap Data Udem Seluruh Kelompok Hewan Uji pada Hari Ke-21	77
Lampiran 19.	Dokumentasi Penelitian	79

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

*Rheumatoid arthritis* (RA) adalah suatu penyebab radang dan penyakit autoimun yang mempengaruhi persendian. Penyakit ini juga mempengaruhi jaringan yang melingkupi persendian seperti kulit, pembuluh darah, dan otot (Paval *et al.*2009). Umumnya disertai rasa nyeri dan bengkak pada jari-jari, lutut, dan pergelangan (Mulyaningsih dan Darmawan 2006). Oleh karena itu, perlu mendapatkan perhatian yang serius karena penyakit ini merupakan penyakit persendian sehingga akan mengganggu aktivitas seseorang dalam kehidupan sehari-hari.

Menurut World Health Organization / WHO (2016), angka kejadian RA mengalami peningkatan sebanyak 355 juta jiwa dari 165 juta jiwa ditahun 2015. Jumlah penderita *rheumatoid arthritis* lebih banyak terjadi pada wanita khususnya dinegara maju. *Rheumatoid arthritis* di Indonesia pada tahun 2013 jumlah prevalensi sebanyak 45,59% yang meningkat dari 39,47%. Sedangkan jumlah penderita *rheumatoid arthritis* di Jawa Tengah sejumlah 11,2% dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Kementrian Kesehatan RI, 2013). Prevalensi *Rheumatoid Arthritis* (RA) tingkat nasional pada penduduk usia  $\geq 75$  tahun mencapai 18,95%. Angka kejadian RA tingkat nasional didominasi oleh wanita sebesar 8,46% sedangkan pada laki-laki mencapai 6,13%. Prevalensi RA tertinggi terjadi di Provinsi Aceh sebesar 13,26%, sedangkan terendah di Provinsi Sulawesi Barat sebesar 3,16% (Departemen Kesehatan, 2018). Angka ini menunjukkan bahwa rasa nyeri akibat *rheumatoid arthritis* sudah cukup mengganggu aktivitas masyarakat Indonesia.

*Rheumatoid arthritis* disebabkan oleh sistem imun yang terinisiasi tanpa sebab yang jelas. Reaksi imun yang terinisiasi ini yang menyebabkan timbulnya inflamasi pada sendi melalui mekanisme pengaktifan faktor-faktor pencetus inflamasi, seperti limfosit dan makrofag. Meskipun *rhumatoid arthritis* bukan merupakan penyakit yang memiliki mortilitas yang tinggi, tetapi RA dapat mengganggu produktivitas dari penderita (Khurana & Berney, 2005).

Sampai saat ini terapi farmakologi untuk *rheumatoid arthritis* umumnya hanya menyembuhkan gejala dari inflamasi saja, tetapi tidak mengobati penyakit tersebut. Terapi umum yang dilakukan pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* adalah dengan antiinflamasi non-steroid (AINS) dengan tujuan menghilangkan rasa nyeri dan inflamasi yang ditimbulkan oleh *rheumatoid arthritis*. Akan tetapi, terapi ini banyak menghasilkan reaksi obat yang tidak diinginkan akibat rentang keamanan yang tidak terlalu lebar, sehingga menyebabkan toksisitas terutama pada saluran cerna berupa tukak dan pendarahan (Health Professions Division, 1996; Wilmana & Gan, 2007).

Kortikosteroid digunakan dalam *rheumatoid arthritis* karena sifat antiinflamasi dan immunosupresifnya. Kortikosteroid oral dapat digunakan dalam beberapa cara, dapat digunakan dalam terapi penghubung, terapi dosis rendah terus menerus, dan pemberian dosis tinggi jangka pendek. Dosis prednison dibawah 7,5 mg setiap hari dapat ditoleransi dengan baik (Dipiro, 2015). Pengobatan *rheumatoid arthritis* yang bersifat kronik ini, memberikan efek samping yang cukup banyak. Hal inilah yang mendorong peneliti untuk mencari kandidat dari bahan alam yang memiliki efek anti *rheumatoid arthritis* yang efektif dan aman mengingat Indonesia memiliki sumber daya alam yang melimpah (Adnyana *et al.* 2012). Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai *rheumatoid arthritis* adalah daun bunga matahari (*Helianthus annuus L.*). Daun bunga matahari mempunyai kandungan berupa flavonoid, fenol total, alkaloid, saponin, dan tannin (Verma *et al.* 2016).

Dikalangan masyarakat pemanfaatan daun bunga matahari sebagai obat beberapa penyakit telah berlangsung sejak dahulu secara turun temurun seperti antidiare dan antihistamin (Dwivedi *et al.* 2015). Serta dilaporkan daun bunga matahari memiliki aktivitas farmakologi lain seperti analgesik dan anti inflamasi (Emamuzo *et al.* 2010). Beberapa model eksperimental yang telah dikembangkan pada tikus untuk menguji potensi kegunaan obat anti *rheumatoid arthritis* salah satunya adalah *Complete Freund Adjuvant* (CFA). CFA merupakan model eksperimental terbaik untuk mempelajari efek arthritis dan masih banyak digunakan dalam pengujian praklinis RA (Snehalatha *et al.* 2012).

Salah satu penelitian mengenai uji potensi anti *rheumatoid arthritis* dari ekstrak etanol 95% daun bunga matahari telah dilakukan oleh Suralkar *et al.* (2015). Penggunaan ekstrak daun bunga matahari dalam pengobatan RA menunjukkan penurunan yang signifikan terhadap volume udem kaki tikus, pemulihan antioksidan, parameter hematologi, dan perubahan histopatologi yang lebih rendah pada dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB. Pada penelitian Suralkar *et al.* (2015) tersebut, daun bunga matahari dimaserasi dengan etanol 95%, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menguji potensi anti *rheumatoid arthritis* menggunakan 3 fraksi yang berbeda tingkat kepolarannya. Tujuan fraksinasi adalah untuk memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini dilanjutkan dengan proses fraksinasi. Tujuan dilakukan fraksinasi adalah untuk memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya menggunakan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan air, sehingga dapat diperoleh hasil fraksi manakah yang memiliki khasiat terbaik untuk anti *rheumatoid arthritis* terhadap volume udem kaki tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi *Complete Freuds Adjuvant* (CFA).

#### **B. Permasalahan Penelitian**

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan dari penelitian ini adalah fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) mana yang memiliki aktivitas paling baik terhadap penurunan volume udem pada tikus putih jantan galur *wistar*?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) mana yang memiliki khasiat terbaik terhadap tikus putih jantan yang diinduksi CFA pada penurunan volume udem.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat mengenai terapi alternatif anti *rheumatoid arthritis* menggunakan tanaman obat khususnya daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.).

## DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana Ketut I, Elin Y.S, Wenny I. 2012. Anti Rheumathoid Arthritis Effect WaterFraction Of Siwalan Fruit (*Borassus flabellifer* L.) To Mice Induced By Complete Freund's Adjuvants. Dalam: *Jurnal Medika Planta*. ITB, Bandung. Hlm. 55.
- Bayyinah, I. 2013. Identifikasi Ekstrak Diklorometan Daun Bunga Matahari (*Helianthus annuus*) Dengan Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Dan FTIR. *Jurnal Skripsi*. Kimia UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Akbar B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press. Hlm. 4.
- BPOM. 1993. Penapisan farmakologi, pengujian fitokimia dan pengujian klinik. *Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam*. Jakarta. 43-45.
- BPOM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 2*. Jakarta. Hlm. 3-8
- Cholid, M. 2014. *Optimasi pembentukan biji bunga matahari (Helianthus annuus) melalui aplikasi zat induksi perkecambahan serbuk sari dan polinator*. *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri*. 20 (2) : 11-13.
- Choudhary N, Lokesh K.B and Kedar S. Prabhavalkar. 2018. Experimental animal models for rheumathoid arthritis. Dalam: *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, Dr. Bhanuben Nanavati College of Pharmacy, India. Hlm 2-3.
- Clause, B.T. 1998. The Wistar Institute Archives: Rats (Not Mice) and History. *Mendel Newsletter* February.
- Dahlan, M. S. (2009). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan (ed.4)*. Jakarta: Salemba Medika.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia (IV)*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 434-436.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 13-14, 17-18, 22, 39.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 171, 174, 175.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Direktorat Jenderal Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 17.

- Departemen Kesehatan. 2018. *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hlm. 56.
- Dipiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. and DiPiro C.V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*, McGraw-Hill Education Companies, Inggris. Hlm. 1681.
- Dwivedi A, & Sharma GN. 2014. A Review on Heliotropism Plant: *Helianthus annuus L.* Dalam: *The Journal of Phytopharmacology*. Jaipur National University, India. Hlm. 1- 5.
- 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.* Jaipur National University, India. Hlm. 2-8.
- Emamuzo ED, Siminialayi IM, Emudainohwo JO. 2010. Effects of ethanol extract of leaves *Helianthus annuus* on the fecundity of wistar rats. Dalam: *Asia Pacific Journal of Tropical Medicine*, Delta State University, Nigeria. Hlm. 435-438.
- Etika, S. 2013. Identifikasi dan Uji Toksisitas Ekstrak Sum-Sum Batang Bunga Matahari (*Helianthus annuus L.*) Terhadap Larva Udang *Artemia Salina* Leach. *Skripsi*. Tidak Diterbitkan: Kimia UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Fahmi, D. 2013. Uji Toksisitas Ekstrak Sum-Sum Batang Bunga Matahari (*Helianthus annuus L.*) Terhadap Lava Udang *Artemia Salina* Leach Dengan Metode BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) Daan Identifikasi Senyawa Aktifnya *Skripsi*. Tidak Diterbitkan: Kimia UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Falah, S., Haryadi, D., Kurniatin, P. A., & Syaefudin. (2015). Komponen Fitokimia Ekstrak Daun Suren (*Toona sinensis*) serta uji Sitoksisitasnya terhadap Sel Vero dan MCF-7. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 13(2), 174-180.
- 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*. Jakarta: EGC. 10-11, 14, 15, 18, 20, 69, 83,103.
- Hanani, E. 2016. *Analisis Fitokimia*. Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm 10-198
- Harvey, RA, Pamela CC. 2009. *Farmakologi Ulasan Bergambar edisi 4*. Penerbit EGC, Jakarta. Hal 301.
- Haniah, 2013. Identifikasi dan Uji Aktivitas Ekstrak Metanol Daun Bunga Matahari (*Helianthus annuus L.*) Sebagai Antimalaria Secara In Vitro

Pada Mencit. *Skripsi* Tidak Diterbitkan. Malang: Universitas UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

- Harborne J B. 1987. *Metode Fitokimia*. Penerbit ITB, Bandung. Hlm 1-10.
- Health Professions Division. (1996). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> edition. USA: McGraw-Hill, 637.
- Hasibuan. Dan Anjelisa P.Z. Nainggolan M. 2007. Penentuan Sifat Kimia Fisika Senyawa Alkaloid Hasil Isolasi Dari Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn). *Jurnal Penelitian MIPA Vol 1*. Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi USU.
- Hirano, T. *et al.* (2006). Method of Blood Collection in the Mouse. *Lab Animal Volume*, 29, No. 10, 47-53.
- Jayaprakasha T, Koduri S, Divya T.B. 2013. Evaluation of Anti-Arthritic activity using Freud's Adjuvant Induced Arthritis in Albino Rats. Dalam: *An International Journal*. Jawaharlal Nehru Technological University, India.Hlm. 892-895.
- Katzung BG, Susan BM, Anthony JT. 2014. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 12 Terjemahan: Brahm UP, Ricky S, Paulus H, Marissa I, Herman O. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm. 726-727.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia*. Jakarta. Hlm. 6.
- Khurana, R., Berney, S.M. (2005). Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Patophysiology*, volume 12, 153-165.
- Marjoni, R. (2016). *Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Jakarta: CV Trans Info Media. 40-41.
- Mulyaningsih S, Darmawan E. 2006. *Efek Anti Arthritis Pisang Ambon (Musa paradisiaca sapientum L.) dan Lidah Buaya (Aloe vera L.) terhadap Adjuvant-Induced Arthritic pada Tikus*. Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta. Hlm.1.
- Park, H. H., *et al.* (2008). Flavonoids Inhibit Histamine Release and Expression of Proinflammatory Cytokines in Mast Cells. *Arch Pharm Res*, volume 31, No 10, 1303-1311.
- Paval J, Kaitheri SK, Potu BK, Govindan S, Kumar RS, Narayanan SN, Moorkoth S. *Anti-arthritic potential of the plant Justicia gendarussa Burm F. Clinics*.2009.;64(4):357-62.
- 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.

- Priyanto. 2008. *Farmakologi Dasar*. Penerbit Leskonfi, Jakarta. Hlm.119.
- Priyanto. 2009. *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*. Jakarta: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi. Hlm.125-130.
- Rahmawati, F. (2015). Optimasi Penggunaan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Pada Pemisahan Senyawa Alkaloid Daun Pulai (*Alstonia scholaris* L. R. Br). *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang. 35-36.
- Reagan SS, Nihal K, Ahmad N. 2007. Dose Translation from Animal to Human Studies Revisited. *The FASEB Journal*. 22: 659-661.
- Saini S, Sharma S. 2011. *Helianthus annuus* (Asteraceae). *A Review International Journal of Pharma Professional's Research*. 2 (4): 465-470.
- Sirois M. 2005. *Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures*. United States of America: Mosby Inc.
- 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*, Patil Institute of Pharmaceutical Science & Research, India. Hlm. 1-5.
- 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*, India. Hlm. 2-7.
- Tobon J Gabriel, Pierre Youinou, Alain Saraux. 2009. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. Dalam: *Autoimmunity Reviews*. Elsevier, Perancis. Hlm. 3-5.
- Verma Devshree, Meena Sahu, and K.K. Harris. 2016. Phytochemical analysis of *Helianthus annuus* L. (Angiosperms: Asteraceae). Dalam: *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. Department of Zoology, Raipur. Hlm. 1-16.
- Wilmana, P.F., Gan, S. (2007). *Analgesik-antipiretik, analgesik-antiinflamasi non steroid dan obat pirai*. Dalam: Gunawan, S.G. (ed.). *Farmakologi dan Terapi* (ed. 5). Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 230-246.
- Wilson, L. M. 2012. *Respon tubuh terhadap cedera*. Dalam S. Price & L. Wilson, *Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit* (ed 6., Vol. I). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 56-67.



Wulandari, L. (2011). *Kromatografi Lapis Tipis*. Jember: PT. Taman Kampus Presindo. 30-31.

Zeng, Q. Y. 2008. Effect of tumor necrosis factor a on disease arthritis reumatoid. *Journal of Experimental Medicine*, 180:995-1004.

