


**UJI AKTIVITAS ANTI *RHEUMATOID ARTHRITIS* FRAKSI N-HEKSAN,
ETIL ASETAT, AIR DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus* L.)
TERHADAP LEUKOSIT, GRANULOSIT, DAN LIMFOSIT TIKUS PUTIH
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI *COMPLETE FREUND'S*
*ADJUVANT***

**Skripsi
Untuk Melengkapi syarat-syarat guna Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi**

Disusun oleh:
Alfiana Aji Destyaningsih 
1504015016





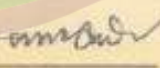



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS ANTI *RHEUMATOID ARTHRITIS* FRAKSI N-HEKSAN,
ETIL ASETAT, AIR DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*)
TERHADAP LEUKOSIT, GRANULOSIT, DAN LIMFOSIT TIKUS PUTIH
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI *COMPLETE FREUND'S ADJUVANT***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Alfiana Aji Destyaningsih, NIM 1504015016

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>3/12/21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Kriana Efendi, M.Farm.		<u>19 September 2020</u>
<u>Penguji II</u> apt. Vera Ladeska, M.Farm.		<u>21 September 2020</u>
<u>Pembimbing I:</u> Dr. apt. Siska, M.Farm.		<u>23 September 2020</u>
<u>Pembimbing II:</u> Ema Dewanti, M.Si.		<u>24 September 2020</u>
<u>Mengetahui:</u> Ketua Program Studi, apt. Kori Yati, M.Farm.		<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 LEUKOSIT, GRANULOSIT, DAN LIMFOSIT TIKUS PUTIH GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI *COMPLETE FREUND'S ADJUVANT*

Alfiana Aji Destyaningsih
1504015016

Rheumatoid Arthritis adalah penyakit radang kronis autoimun yang mempengaruhi beberapa bagian dari sendi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus L.*) sebagai anti *rheumatoid arthritis* pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang diinduksi CFA dengan parameter penurunan jumlah leukosit, granulosit dan limfosit. Dua puluh empat ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok normal, kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok uji fraksi n-Heksan daun bunga matahari), kelompok uji fraksi etil asetat daun bunga matahari, kelompok uji fraksi air daun bunga matahari. Data Leukosit, Granulosit dan Limfosit yang diperoleh dianalisa secara statistik dengan uji ANOVA satu arah ($p < 0,05$) yang dilanjutkan dengan uji Tukey. Hasil menunjukkan bahwa kelompok fraksi etil asetat dapat menurunkan Kadar Leukosit, Granulosit dan Limfosit dengan presentase 7%, 15,5% dan 67,75% yang sebanding dengan kontrol positif yang di berikan suspensi Prednison 5 mg/kgBB.

Kata Kunci : *Helianthus annuus L.*, Fraksi, Leukosit, Granulosit, Limfosit.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi. Selawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya hingga akhir zaman. Skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS ANTI RHEUMATOID ARTHRITIS FRAKSI N-HEKSAN, ETIL ASETAT, AIR DAUN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus* L.) TERHADAP LEUKOSIT, GRANULOSIT, DAN LIMFOSIT TIKUS PUTIH GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI COMPLETE FREUND'S ADJUVANT”**. Ini disusun dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

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 Dra. 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 senantiasa membantu dalam memberikan bimbingan, waktu, arahan, serta berbagai dukungan yang sangat berarti selama pengerjaan penelitian dan penyusunan tugas akhir ini.
8. Ibu Rindita, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik atas bimbingan dan dukungan yang sangat berarti selama ini.
9. Kedua orang tua dan keluarga besar atas doa dan dukungannya selama ini kepada penulis, baik moril maupun materil, dari awal kuliah hingga sampai penyelesaian skripsi ini.
10. Semua pihak yang tidak disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu pengetahuan dan kemampuan penulis. Untuk itu segala kritik dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan, Aamiin.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR 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 Daun Bunga Matahari	4
2. Simplisia	5
3. Ekstrak	6
4. Fraksinasi	6
5. Inflamasi	6
6. <i>Rheumatoid Arthritis</i>	7
7. Leukosit, Granulosit, dan Limfosit	8
8. <i>Complete Freud's Adjuvant (CFA)</i>	9
9. Kortikosteroid	9
10. Tikus	10
B. Kerangka Berpikir	10
C. Hipotesis	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
B. Pola Penelitian	12
C. Metode Penelitian	12
1. Alat Penelitian	12
2. Bahan Penelitian	13
3. Hewan Uji	13
D. Prosedur Penelitian	13
1. Determinasi Tanaman	13
2. Persiapan Hewan Uji	14
3. Pembuatan Serbuk Daun Bunga Matahari	14
4. Pembuatan Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	15
5. Pembuatan Fraksinasi Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	15
6. Pemeriksaan Karakteristik dan Penapisan Fitokimia	16
7. Perhitungan Dosis	20
8. Pembuatan Sediaan Uji Fraksi dan Sediaan Pembanding	21

	9. Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Uji	21
	10. Pengujian Leukosit, Granulosit, dan Limfosit	22
	E. Analisis Data	23
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	24
	A. Hasil Determinasi Tanaman	24
	B. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Bunga Matahari	24
	C. Hasil Ekstraksi Daun Bunga Matahari	25
	D. Hasil Fraksinasi Daun Bunga Matahari	27
	E. Hasil Uji Penapisan Fitokimia	28
	F. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak dan Fraksi	30
	G. Hasil Leukosit, Granulosit, dan Limfosi Ekstrak Etanol 95%	31
	H. Hasil Pengukuran Leukosit, Granulosit, dan Limfosit Fraksi <i>n</i> -Heksan, Etil Asetat, dan Air	32
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	40
	A. Simpulan	40
	B. Saran	40
	DAFTAR PUSTAKA	41
	LAMPIRAN	44



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Skema Penapisan Fitokimia Ekstrak	18
Tabel 2. Skema Uji Penapisan Fitokimia Fraksi dengan Metode KLT	19
Tabel 3. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Bunga Matahari	24
Tabel 4. Hasil Ekstraksi Daun Bunga Matahari	25
Tabel 5. Hasil Fraksinasi Daun Bunga Matahari	27
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	28
Tabel 7. Penapisan Fitokimia Fraksi Daun Bunga Matahari (Metode KLT)	29
Tabel 8. Hasil Uji Organoleptik Daun Bunga Matahari	30
Tabel 9. Hasil Uji Susut Pengeringan dan Kadar Abu	30
Tabel 10. Rata-rata Persentase Penurunan Leukosit	34
Tabel 11. Rata-Rata Persentase Penurunan Granulosit	36
Tabel 12. Rata-rata Penurunan Persentase Limfosit	37



DAFTAR GAMBAR

		Hlm.
Gambar 1.	Tanaman Bunga Matahari (<i>Helianthus annuus</i> L.)	4
Gambar 2.	Skema Prosedur Ekstraksi	20
Gambar 3.	Skema Perlakuan Fraksi terhadap Hewan	22
Gambar 4.	Grafik Penurunan Kadar Leukosit	33
Gambar 5.	Grafik Persentase Penurunan Granulosit	35
Gambar 6.	Grafik Persentase Penurunan Limfosit	36



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	44
Lampiran 2. Hasil Uji Determinasi Tumbuhan	45
Lampiran 3. Surat Keterangan Kesehatan Hewan	46
Lampiran 4. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 95% Daun Bunga Matahari	47
Lampiran 5. Skema Pembuatan Fraksi <i>n</i> -Heksan, Etil Asetat, dan Air Daun Bunga Matahari	48
Lampiran 6. Skema Pembagian Kelompok Hewan Uji	49
Lampiran 7. Perhitungan Rendemen Ekstrak, Fraksi, dan Kadar Abu	50
Lampiran 8. Surat Keterangan Susut Pengeringan	54
Lampiran 9. Hasil Penapisan Warna Fitokimia	57
Lampiran 10. Hasil Penapisan Fitokimia Menggunakan KLT 366 nm	59
Lampiran 11. Surat Kode Etik Hewan	62
Lampiran 12. Perhitungan Dosis Sediaan Uji	63
Lampiran 13. Skema Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Leukosit, Granulosit, dan Limfosit	66
Lampiran 14. Data Hasil Pengukuran Kadar Leukosit, Granulosit, dan Limfosit	67
Lampiran 15. Hasil Statistik Pengukuran Kadar Leukosit	68
Lampiran 16. Hasil Statistik Pengukuran Kadar Granulosit	72
Lampiran 17. Hasil Statistik Pengukuran Kadar Limfosit	76
Lampiran 18. Dokumentasi Penelitian	80

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit autoimun progresif dengan inflamasi kronik yang menyerang sistem muskuloskeletal namun dapat melibatkan organ dan sistem imun tubuh secara keseluruhan, yang ditandai dengan pembengkakan, nyeri sendi serta destruksi jaringan sinovial yang disertai gangguan pergerakan (McInnes, 2011).

Insiden dan prevalensi *rheumatoid arthritis* bervariasi antar populasi, metode statistik dan definisi penyakit. Kejadian *rheumatoid arthritis* diperkirakan 20 hingga 50 kasus per 100.000 populasi dan prevalensinya 0,5% hingga 1,1% di Amerika Utara dan Eropa Utara (Tobon *et al*, 2009). Estimasi prevalensi *Rheumatoid arthritis* untuk negara dengan pendapatan rendah dan menengah berdasarkan meta-analisis adalah di Asia Tenggara sebesar 1,25%. Prevalensi pada laki-laki lebih rendah yaitu 0,16% dibandingkan wanita yaitu 0,75% dan dinyatakan signifikan secara statistik. Sekitar 2,6 juta laki-laki dan 12,21 juta wanita menderita *rheumatoid arthritis* pada tahun 2000 kemudian meningkat menjadi 3,16 juta laki-laki dan 14,48 juta wanita yang menderita *rheumatoid arthritis* pada tahun 2010 (Rudan *et al*, 2015). Prevalensi *rheumatoid arthritis* nasional pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 7,3% tertinggi di Provinsi Aceh (13,3%), sedangkan terendah di Provinsi Sulawesi Barat (3,2%) (Departemen Kesehatan, 2018).

Terapi farmakologi untuk *rheumatoid arthritis* yaitu obat-obat dari golongan immunosupresan (metotreksat, siklosporin dan azatiopirin), antiinflamasi non steroid (diklofenak, piroksikam dan ketorolak), dan kortikosteroid (metylprednisolon, prednison). Kortikosteroid digunakan dalam *rheumatoid arthritis* karena memiliki sifat antiinflamasi dan immunosupresif. 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 di bawah 7,5 mg setiap hari dapat ditoleransi dengan baik (Dipiro, 2015). Pengobatan *rheumatoid arthritis* yang bersifat kronik, akan memberikan efek samping yang cukup banyak. Hal ini mendorong para peneliti

untuk mencari bahan alam yang memiliki sumber daya alam yang melimpah (Adnyana *et al.* 2012).

Pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui adanya inflamasi pada *rheumatoid arthritis* adalah pemeriksaan darah leukosit, granulosit dan limfosit. Saat inflamasi terjadi pada *rheumatoid arthritis*, sel granulosit (neutrofil) bermigrasi menuju jaringan cedera berfungsi sebagai fagositosis. Selain itu limfosit juga menduduki peranan penting bagi sel leukosit setelah granulosit (neutrofil) (Sudiono dkk. 2003). Beberapa model eksperimental yang telah dikembangkan pada tikus untuk mempelajari patogenesis penyakit dan untuk menguji potensi kegunaan obat *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 *rheumatoid arthritis* (Snehalatha *et al.* 2012).

Tanaman herbal sudah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat tradisional dalam berbagai pengobatan. Salah satu bagian tanaman yang digunakan yaitu daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L). Tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus* L) merupakan tanaman yang dibudidayakan oleh masyarakat sebagai tanaman hias yang mempunyai estetika tinggi dan tanaman penghasil minyak. Tanaman bunga matahari merupakan tanaman tahunan yang berdiri tegak, kokoh dan kasar serta memiliki tinggi mencapai 1-3 meter. Tanaman *Helianthus annuus* L. dapat toleran pada suhu sekitar 43-82⁰F (6-28⁰C) dan toleran terhadap suhu minimum yang dapat mencapai suhu 28,4⁰F (-2⁰C). Bunga matahari mengandung karbohidrat, flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, fitosterol, steroid dan fixed oil dan memiliki berbagai manfaat yang beragam seperti antidiare, penyembuh luka, antihistamin, antioksidan, antiinflamasi, analgesik dan lainnya (Saini *et al.* 2011)

Menurut Suralkar *et al* (2015), pada uji potensial anti-rematik dari ekstrak etanol daun bunga matahari menunjukkan hasil penurunan secara signifikan pengobatan *rheumatoid arthritis* dengan dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB dan 400mg/kgBB. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilanjutkan dengan memisahkan senyawa ke dalam 3 jenis fraksi yaitu n-Heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air. Tujuan dilakukan fraksinasi adalah untuk memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolaran. Prinsip pemisahan pada proses fraksinasi

adalah didasarkan pada perbedaan tingkat kepolaran dan perbedaan bobot jenis antara dua fraksi. Pemilihan ketiga pelarut tersebut didasarkan dari tingkat kepolaran berbeda yang diharapkan memiliki variasi senyawa berbeda. Efek penghambatan dilihat dari penurunan jumlah leukosit, granulosit dan limfosit total sebagai parameter antiartritis yang disebabkan oleh reaksi otoimun pada *rheumatoid arthritis*.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan uraian diatas, permasalahan penelitian ini adalah fraksi dari daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) mana yang memiliki aktivitas terhadap penurunan jumlah leukosit, granulosit dan limfosit terhadap tikus putih jantan yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi daun bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) yang efektif sebagai anti RA terhadap tikus putih jantan yang diinduksi CFA dengan parameter penurunan jumlah leukosit, granulosit dan limfosit.

D. Manfaat Penelitian

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

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana Ketut I, Elin Y.S, Wenny I. 2012. *Anti Rheumathoid 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
- Akbar B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press. Hlm. 4
- Al-Snafi AE. 2018. *The Pharmacological Effect of Helianthus annuus- A Review*. Dalam: *Indo American Journal Pharmaceutical Science*. University of Thiqr, Iraq. Hlm. 1746-1752
- Clause, B.T. 1998. *The Wistar Institute Archives: Rats (Not Mice) and History*. Mendel Newsletter February
- Corwin, Elizabeth J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*, Edisi 3. Hlm. 156-157
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 1023.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Pannduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 17, 22, 39
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 171, 174, 175
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Direktorat Jendral Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 17
- 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, & 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
- 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
- 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.
- Fatima.N, & Syeda J. Fatima. 2016. *Pharmacological Screening for Anti-arthritis Activity of Moringa Oleifera*. Dalam: *Asian Journal of Pharmaceutical and*

Clinical Research. Shadan Woman's College of Pharmacy, Khairtabad, Hyderabad, Telangana, India. Hlm.1-6

Guidelines for the research use of adjuvant. 2005. <http://oacu.od.nih.gov/ARAC/freunds.pdf>. Diakses 28 April 2019.

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.

Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia*. Penerbit ITB, Bandung. Hlm 1-10

Harvey, RA, Pamela CC. 2009. Farmakologi Ulasan Bergambar edisi 4. Penerbit EGC, Jakarta. Hlm. 301

Hasibuan.dan Anjelisa P.Z. Nainggolan M.2007. Penentuan Sifat Kimia Fisika Senyawa Alkaloid Hasil Isolasi Dari Daun Bantotan (*Ageratum conyzoides* Linn). *Jurnal Penelitian MIPA Vol 1*. Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi USU.

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 726-72

Lequeno FF, Fernando LV, and Mariana MA. 2014. *An Introduction to The Sunflower Crop*. Dalam: *Nova Science Publishers*. Mexico. Hlm 1-18

Mclnnes LB. 2011. *Mechanisms of Disease The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis*. Dalam: *The New England Journal of Medicine*. Inggris. Hlm 2205-2219

Murphy JF. 2008. *Cyclooxygenase-2 in Cardiovascular Biology*. Dalam: *cLinical Medicine Cardiology*. Ireland. Hlm 257-262

Nainggolan, O. 2009. *Prevalensi dan Dan Determinan Penyakit Rematik di Indonesia*. *Majalah Kedokteran Indonesia*,59:588-594

Park, H. H., et al. 2008. Flavonoids Inhibit Histamine Release and Expression of Proinflammatory Cytokines in Mast Cells. *Arch Phem Res*, volume 31, No 10, 1303-1311.

Priyanto. 2009. *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*. Leskonfi, Depok. Jawa Barat. Hlm. 208-209

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.

Raymond CR dan Paul S. 2003. *Handbook Of Pharmaceutical Excipient*. 4th Edition. US: Pharmaceutical Press. Hlm. 52

- Reagan SS, Nihal K, Ahmad N. 2007. Dose Translation from Animal to Human Studies Revisited. *The FASEB Journal*. 22: 659-661
- Rudan Igor, Simrita Sidhu, and Angeliki Papan. 2015. *Prevalance of Rheumatoid Arthritis in low-and middle-income countries:A systematic review and analysis*. Dalam: *Global Health Epidemiology Refrence Group*.
- Saini S, Sharma S. 2011. *Helianthus annuus (Asteraceae). A Review International Journal of Pharma Professional's Research*. 2 (4): 465-470
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem* (Brahm U. Pendit, Penerjemah). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 354-356
- Simbolon IS, Lubis TM, Adam M. 2013. Presentase Spermatozoa Hidup pada Tikus Wistar dan Sprague Dawley. In: *Jurnal Media Veterinaria*. Vol 7. No 1. Hlm. 85
- Sirois M. 2005. *Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures*. United States of America: Mosby Inc.
- Sudiono J, Kurniadhi B, Hendrawan A, dan Djimantoro B. 2003. *Ilmu Patologi*. EGC. Jakarta. Hlm. 81-95
- Suralkar Anupama A, Jadhav. S.G.N, & Bhoite CT. 2015. *Anti-athritic Potential of Helianthus annuus in Lboratory 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 Freud's Adjuvant Induced Arthritis in a Wistar Rat Model. Dalam: *Comparison of thermography and histopathology*, India. Hlm. 2-7
- Tobon GJ, Pierre Y, and Alain S. 2009. *The environment, geo-epidemiology, and autoimune diseaase: Rheumatoid arthritis*. Dalam: *Autoimmunity Reviews*. Elseiver, Prancis. Hlm 1-5
- 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.
- Wells, B. J., *et al*. 2009. *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*. The McGraw-Hill Companies. USA. Hlm 31-41
- World Health Organization. 2012. *Ketamin (NN) update Review Report Agenda Item 6. 1 Expert Comitte on Drug Depence*. Geneva. Hlm. 1-3
- Wulandari, L. (2011). *Kromatografi Lapis Tipis*. Jember: PT. Taman Kampus Presindo. 30-31.