

UJI EFEKTIVITAS ANTIPIRETIK DARI EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG KEMBANG SEPATU (*Hibiscus rosa-sinensis* L) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)

Hamidah Sri Supriati¹, Apif Pramana Djuari², Febrianika Ayu Kusumaningtyas³

ABSTRAK

Kembang sepatu merupakan tanaman semak suku *malvaceae* yang berasal dari Asia Timur dan banyak ditanam sebagai tanaman hias di daerah tropis dan subtropis. Salah satu khasiatnya adalah sebagai antipiretik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antipiretik ekstrak etanol kulit batang kembang sepatu (*Hibiscus rosa sinensis* L) dan mengetahui konsentrasi efektif ekstrak etanol kulit batang kembang sepatu pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Jenis penelitian ini adalah eksperimen laboratorium dengan *design pre-test post test with control group*. Hewan uji yang digunakan sebanyak 15 ekor tikus putih yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Setiap kelompok diberikan larutan ekstrak dengan konsentrasi 50%, 25%, 12.5%, larutan parasetamol sebagai kontrol positif dan akuades sebagai kontrol negatif. Setiap 30 menit diukur suhu rektal tikus selama 180 menit pada kelompok perlakuan. Hasil uji statistik anova dua arah, menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang kembang sepatu memiliki efek antipiretik, dan pada konsentrasi 50% sangat efektif memberikan efek antipiretik.

Kata kunci : Kulit Batang Kembang Sepatu (*Hibiscus Rosa-sinensis* L), Antipiretika, Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)

PENDAHULUAN

Demam adalah peningkatan suhu tubuh di atas batas normal. Suhu normal tubuh berkisar antara 36,5–37,5°C (Guyton, 2007). Demam merupakan suatu regulasi panas pada suatu tingkat suhu yang lebih tinggi dan juga merupakan gejala yang menyertai hampir semua infeksi, tetapi juga terdapat pada penyakit-penyakit lain seperti pada beberapa bentuk tumor (Mutschler, 1986).

Demam atau pireksia merupakan gejala dari suatu penyakit. Penyakit infeksi seperti demam berdarah, tifus, malaria, peradangan hati, dan penyakit infeksi lain merupakan contoh penyakit yang sering mempunyai gejala demam. Dampak negatif demam antara lain dehidrasi, kekurangan oksigen, kerusakan saraf, rasa tidak nyaman seperti sakit

kepala, nafsu makan menurun (anoreksia), lemas, dan nyeri otot. Untuk mengurangi dampak negatif ini maka demam perlu diobati dengan antipiretik (Ermawati, 2010).

Bunga kembang sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L) merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki banyak kandungan kimia, diantaranya *flavonoid*, *cyandin*, *querecetin*, *hentriacontane*, *calcium oxalate*, *thiamine*, *riboflavin*, *niacin*, *ascorbic*, *citric*, *tartaric*, dan *oxalic* (Shukla, 2001). Selain itu, bunga kembang sepatu dipercaya dapat menyembuhkan demam dengan penggunaan rebusan segengam daun kembang sepatu tapi masih banyak masyarakat hanya menggunakan sebagai tanaman hias karena kurangnya informasi khasiat dari bunga kembang sepatu (Nuraini, 2014).

Flavonoid bekerja menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin, yaitu lintasan siklooksigenase. Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, proteinkinase, DNA polymerase dan lipooksigenase (Robinson, 1995). Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Wijayakusuma, 1996).

Antipiretik atau analgetik non opioid merupakan salah satu obat yang secara luas paling banyak digunakan. Obat yang biasa digunakan untuk menurunkan demam adalah parasetamol dan asetosal. Sekitar 175 juta tablet parasetamol dikonsumsi masyarakat Indonesia setiap tahunnya ketika gejala demam muncul karena cukup aman, mudah didapat dan harganya terjangkau (Ermawati, 2010). Beberapa penelitian tentang parasetamol akhir-akhir ini menemukan bahwa meskipun cukup aman tetapi parasetamol memiliki banyak efek samping (Antony, 2003).

Flavonoid mempunyai struktur yang mirip dengan asetaminofen, yaitu sama-sama merupakan golongan fenol dan memiliki cincin benzen. Flavonoid memiliki efek antipiretik dan diduga juga dapat menghambat reaksi biosintesis prostaglandin melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase 2 (Syarifah, 2010). Hal inilah yang diduga membuat efek antipiretik flavonoid lebih baik daripada obat-obatan antipiretik sintesis yang cara kerjanya dengan menghambat enzim siklooksigenase 2.

Berdasarkan uraian di atas, bunga kembang sepatu yang mengandung flavonoid diharapkan mempunyai efek antipiretik yang berperan sebagai penurun panas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antipiretik ekstrak

kulit batang bunga kembang sepatu pada tikus putih jantan.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental yang dilakukan di laboratorium. Dalam penelitian ini subjek tikus dibagi menjadi lima kelompok perlakuan secara acak.

Kulit batang kembang sepatu di ambil dari Desa Bongkudai Kecamatan Modayag Barat Kabupaten Bolaang Mongondow Timur.

Perlakuan Tikus

Lima belas tikus dipuasakan selama 8 jam tetapi tetap diberikan minum, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok masing masing terdiri dari 3 tikus perlakuan. Sebelum perlakuan, diperiksa suhu rektal semua tikus dan catat suhu awal. Setelah diperiksa suhu awal rektal tikus semua kelompok diinduksi injeksi IM (Intramuskular) menggunakan vaksin ATS. Setelah diberikan vaksin pada menit ke 30 terjadi kenaikan suhu tubuh maka segera diberikan perlakuan yaitu kelompok satu diberikan ekstrak kulit batang kembang sepatu 12,5 %, kelompok dua diberikan ekstrak kulit batang kembang sepatu 25%, kelompok tiga diberikan ekstrak kulit batang kembang sepatu 50%, kelompok empat diberikan kontrol positif larutan parasetamol 67.5 mg/200gBB. Kelompok lima hanya diberikan akuades sebagai kontrol negatif. Setelah puncak kenaikan suhu, diukur suhu rektal tikus semua kelompok.

Seleksi hewan uji

Penyiapan sampel yang dikatakan memenuhi kriteria hewan uji yang sehat, tidak cacat secara fisiologi. Umur tikus sekitar 1¹/₂ bulan – 2 bulan. berat badan tikus sekitar 150 – 200 gram.

Masa aklimatisasi hewan uji

Tikus yang digunakan diadaptasikan terlebih dahulu selama 1 minggu dengan tujuan penyesuaian diri dengan iklim lingkungan, kondisi atau suasana baru. Pemberian makan dan minum dilakukan secara *ad libitum*, tikus ditempatkan dalam kandang individual dengan kondisi cahaya dan ventilasi yang cukup pada suhu ruang.

Pembuatan ekstrak kulit batang kembang sepatu

Diambil kulit batang kembang sepatu, dibersihkan dan dicuci dengan air mengalir. Dikeringkan dengan cara angin-anginkan selama 7 hari, kemudian dihaluskan hingga diperoleh simplisia. Ditimbang 700 g simplisia, dimasukkan kedalam toples dan maserasi dengan etanol 96% sebanyak 1500 ml ditutup dan dibiarkan selama 5 hari, sambil sesekali diaduk. Maserat yang diperoleh dimasukkan kedalam toples kemudian cukupkan dengan pelarut etanol 96% sampai maserat terendam. Tutup wadah, biarkan ditempat sejuk, terlindung dari sinar matahari selama 2 hari. Hasil dari rotavapor kemudian diuapkan kembali menggunakan waterbath dengan suhu 40°C untuk memperoleh ekstrak kental.

Pemberian vaksin ATS

Semua kelompok tikus diinduksi vaksin ATS secara Intramuskular (I.M).

Pembuatan larutan uji

Ekstrak kental diambil 10 ml dan dicukupkan hingga 20 ml aquades untuk membuat ekstrak konsentrasi 50%, selanjutnya pembuatan ekstrak dengan konsentrasi 25% diambil 5 ml dari ekstrak konsentrasi 50% dan dicukupkan hingga 10 ml aquades, dan untuk konsentrasi 12,5% diambil 2,5 ml dari ekstrak konsentrasi 50% dan dicukupkan dengan aquades hingga 10ml. Untuk kontrol positif yang digunakan sebagai

pembanding berisi parasetamol yang digerus dan diambil sebanyak 67,5 mg lalu dicampurkan dengan larutan CMC 0,5%, dimasukkan kedalam labu ukur lalu dicukupkan dengan larutan CMC 0,5% sampai 10ml sedangkan kontrol negatif hanya diberikan aquades tanpa ditambahkan dengan zat obat apapun.

Uji Efek Antipiretik

Setiap kelompok terdiri dari tiga tikus. Pengujian kelompok perlakuan (kelompok 1, 2 dan 3). Timbang berat badan tikus. Hewan uji diukur suhu rektal dengan menggunakan menggunakan termometer, dicatat sebagai suhu awal (M₀). Hewan uji dibuat demam dengan cara disuntik larutan steril ATS secara intramuscular. Setelah terjadi kenaikan puncak demam setelah penyuntikan larutan steril ATS, hewan uji diukur suhu rektal. Hasil dicatat sebagai suhu setelah induksi (M₁). Diberikan ekstrak kulit batang kembang sepatu. Pada kelompok 1 diberikan ekstrak kulit batang kembang sepatu 12,5 %, kelompok 2 diberikan ekstrak kulit batang kembang sepatu 25 %, kelompok 3 diberikan ekstrak kulit batang kembang sepatu 50 % dengan volume pemberian 1,3 ml/200 g tikus.

Pengujian kelompok 4 (kontrol positif) : timbang berat badan tikus. Hewan uji diukur suhu rektal dengan menggunakan menggunakan termometer, dicatat sebagai suhu awal (M₀). Hewan uji dibuat demam dengan cara disuntik larutan steril vaksin ATS secara intramuscular. Setelah terjadi kenaikan puncak demam seteah penyuntikan larutan steril vaksin ATS, hewan uji diukur suhu rektal. Hasil dicatat sebagai suhu setelah induksi (M₁). diberikan larutan uji dengan larutan parasetamol 67.5 mg/200gBB tikus secara oral.

Pengujian kelompok 5 (kontrol negatif) : timbang berat badan tikus. Hewan uji diukur suhu rektal dengan menggunakan menggunakan termometer,

dicatat sebagai suhu awal (M₀). Hewan uji dibuat demam dengan cara disuntik larutan steril vaksin ATS secara intramuscular. Setelah terjadi kenaikan puncak demam setelah penyuntikan larutan steril vaksin ATS, hewan uji diukur suhu rektal. Hasil dicatat sebagai suhu setelah induksi (M₁). diberikan aquades (2ml/200g) tikus secara oral.

Setelah semua hewan uji mendapat perlakuan, dilakukan pengukuran suhu rektal tiap 30 menit selama 180 menit.

a. Analisis Data

Data dikumpulkan dengan cara menentukan presentase penurunan suhu setelah induksi ekstrak kulit batang kembang sepatu pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180. Kemudian diolah dengan statistik anova dua arah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit batang kembang sepatu terhadap efek antipiretik pada tikus putih.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kulit batang kembang sepatu yang dimaserasi sebanyak 700 gram, diperoleh ekstrak kental sebanyak 15 gram. Dibuat larutan ekstrak dengan konsentrasi 50%, 25% dan 12,5%. Hewan uji yang telah diaklimatisasi selama 7 hari, dan dipuasakan selama 18 jam dibagi menjadi 5 kelompok dan disuntikan vaksin ATS. Setelah suhu tubuh hewan uji mencapai puncak demam diberikan larutan uji 50%, 25%, 12,5%, kontrol positif dan kontrol negatif, lalu diukur suhu rektal setiap 30 menit sampai menit ke 180.

Dari penelitian yang dilakukan diperoleh hasil berupa data pengukuran suhu rektal hewan uji sebelum diinduksi, setelah diinduksi dan setelah perlakuan. Dari hasil pengamatan kelompok perlakuan mengalami kenaikan suhu tubuh setelah diinduksi dengan vaksin ATS 27 IU/ 200 g BB tikus. Hasil pengukuran suhu rektal hewan uji terlihat adanya penurunan jika dibandingkan

dengan pengukuran suhu rektal setelah perlakuan.

Dari hasil data diatas terlihat bahwa kontrol negative tidak menunjukkan adanya penurunan suhu rektal tikus hal ini disebabkan karena aquades tidak mengandung zat-zat yang memberikan efek antipiretik. Sedangkan pada perlakuan ekstrak konsentrasi 50%, 25% dan 12,5% memberikan efek antipiretik dan konsentrasi 50% hampir sama dengan kontrol positif (Parasetamol). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang kembang sepatu pada konsentrasi 50% mampu menurunkan suhu rektal tikus. Hal ini dikarenakan, kulit batang kembang sepatu mengandung flavonoid. Menurut Syarifah (2010) flavonoid diduga mempunyai struktur yang mirip dengan asetaminofen, yaitu sama-sama merupakan golongan fenol dan memiliki cincin benzen. Flavonoid diduga memiliki efek antipiretik dan juga dapat menghambat reaksi biosintesis prostaglandin melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase 2. Hal inilah yang membuat efek antipiretik flavonoid lebih baik daripada obat-obatan antipiretik sintesis yang cara kerjanya dengan menghambat enzim siklooksigenase 2.

Dari hasil diatas kelompok perlakuan dan kelompok waktu mendapatkan nilai signifikan = .000, dan hasil data versus kelompok perlakuan dan kelompok waktu mendapatkan nilai signifikan = .012, maka disimpulkan bahwa kelompok perlakuan dan kelompok waktu berpengaruh nyata terhadap penurunan suhu rektal hewan uji.

Pengambilan bahan kulit batang kembang sepatu diambil pada waktu pagi hari, kemudian dibersihkan dengan air bersih mengalir, tiriskan lalu ditimbang, diperoleh hasil sebanyak 3 kg, kulit batang kembang sepatu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Kulit

batang yang telah kering ditimbang sebanyak 700 gram, kulit batang yang telah ditimbang kemudian diekstraksi dengan cara maserasi, direndam dalam etanol 96% dan ditutup rapat menggunakan aluminium foil selama 5 hari sambil sesekali diaduk, setelah 5 hari dimaserasi di saring untuk diambil ekstrak dan diuapkan untuk mendapatkan ekstrak kental, ekstrak kental yang didapatkan sebanyak 21 gram. Pada tahap pembuatan ekstrak kental didapatkan persentase rendemen ekstrak, rendemen adalah perbandingan antara ekstrak yang diperoleh dengan simplisia awal. Rendemen pada tahap ekstraksi dari 700 gr kulit batang kembang sepatu menghasilkan rendemen ekstrak kental etanol sebesar 2,1%. dari ekstrak kental lalu dibuat larutan uji konsentrasi 50%, 25%, 12,5%, kontrol positif dan kontrol negatif. Pembuatan larutan uji, dari ekstrak kental diambil 10ml ekstrak kental dan dicukupkan hingga 20ml aquades untuk membuat ekstrak konsentrasi 50%, selanjutnya pembuatan ekstrak dengan konsentrasi 25% diambil 5ml dari ekstrak konsentrasi 50% dan dicukupkan hingga 10ml aquades, dan untuk konsentrasi 12,5% diambil 2.5ml dari konsentrasi 50% dan dicukupkan dengan aquades hingga 10ml. Untuk kontrol positif yang digunakan sebagai pembanding berisi parasetamol yang digerus dan diambil sebanyak 67,5 mg lalu dicampurkan dengan larutan CMC 0,5%, dimasukkan kedalam labu ukur lalu dicukupkan dengan larutan CMC 0,5% sampai 10 ml sedangkan kontrol negatif hanya diberikan akuades tanpa ditambahkan dengan zat obat apapun.

Hasil pengukuran suhu rektal pada hewan uji menunjukkan adanya variasi suhu rata-rata pada tiap-tiap kelompok setelah diberikan perlakuan. Tinggi rendahnya kenaikan suhu menunjukkan derajat demam yang dialami masing-masing tikus. Semakin tinggi kenaikan

suhu berarti semakin tinggi derajat demam yang dialami tikus, demikian pula sebaliknya. Jika setelah perlakuan terjadi penurunan suhu rektal tikus, berarti demam mulai turun, dengan kata lain efek antipiretiknya meningkat.

Penurunan suhu rata-rata tikus putih jantan bervariasi meskipun terdapat dalam satu kelompok yang sama. Variasi inilah yang kemudian dianalisis untuk mengetahui ada tidaknya penurunan yang bermakna untuk signifikan sebagai respon terhadap perlakuan. Kondisi stress pada tikus menyebabkan kenaikan suhu rektal tikus yang merupakan salah satu faktor pengganggu dikarenakan adanya perlakuan pengukuran suhu yang berulang-ulang.

Pada pengujian efek antipiretik ekstrak kulit batang kembang sepatu terdapat penurunan suhu rektal, dilakukan pada hewan uji yang kondisinya dalam keadaan demam. Oleh karena itu, diperlukan demam buatan untuk mendemamkan hewan uji yaitu dengan metode induksi vaksin ATS. Pada pengukuran ini diperoleh suhu awal terendah 34,5 °C dan suhu awal tertinggi 36,5 °C.

Penyuntikan vaksin ATS menyebabkan demam tertinggi yaitu suhu puncak tertinggi 37,5 °C. Semua hewan uji mengalami peningkatan suhu lebih dari atau sama dengan 0,9 pada suhu rektal hewan uji pada jam ke 1 atau 30 menit setelah penyuntikan vaksin ATS, sehingga dapat dikatakan hewan uji coba telah mencapai puncak demam.

Hasil pengukuran suhu rektal hewan uji tikus setelah diinduksi vaksin ATS terlihat bahwa kontrol negatif menurunkan suhu paling kecil. Pada perlakuan dengan ekstrak kulit batang kembang sepatu pada konsentrasi 12,5% hampir sama dengan kontrol negatif, dikarenakan dosis yang diberikan terlalu kecil. Pada perlakuan dengan ekstrak kulit batang kembang sepatu pada

konsentrasi 25% dan 50% sama-sama memberikan efek antipiretik dan pada konsentrasi 50% lebih cepat memberikan efek antipiretik serta hampir sama dengan kontrol positif (Parasetamol).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol kulit batang kembang sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L) mempunyai aktifitas antipiretik. Ekstrak etanol kulit batang kembang sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L) dengan konsentrasi 50% memiliki efek antipiretik yang efektif dibandingkan dengan ekstrak etanol kulit batang kembang sepatu 12,5% dan 25%.

DAFTAR PUSTAKA

Amlot, P., 1997. *Demam dan Berkeringat*, dalam : Wash T. D, *Kapita Selekta Penyakit dan Tempi*, EGC, Jakarta

Anonim,2013. *Isolasi dan identifikasi flavonoid* <http://rizkaritonga.blogspot.co.id/2013/04/bab-i-pendahuluan-senyawa-metabolit.html> (diakses 10 Januari 2016)

Anonim,2012. *Gambar struktur parasetamol* <http://starfish7-koga.blogspot.co.id/2012/08/mekanisme-hepatotoxicity-parasetamol.html> (diakses 12 Januari 2016)

Ansel, H.C., 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta : UIPress.

Antony, P.,2003. *Pemrograman Borland Delphi 6 (Edisi 4)*, Penerbit ANDI Offset, Yogyakarta.

Aziz, S., 2008. *Kembali Sehat Dengan Obat (Menenal Manfaat dan*

Bahaya Obat), Edisi 2. Jakarta : Pustaka Populer Obor.

DepKes RI, 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

DepKes RI, 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta

Dinarello, C.A., and Gelfand, J.A., 2005. *Fever and Hyperthermia*. In: Kasper, D.L., et. al., ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. Singapore: The McGraw-Hill Company, 104-108.

Djamhuri, A.,1995, *Synopsis Farmakologi dengan Terapan Khusus di Klinik dan Keperawatan*, Edisi 1, 76, Hipokrates, Jakarta

Dorland, 2000. *Kamus Kedokteran*. Edisi 26. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Ermawati, E.F, 2010. *Efek antipiretik ekstrak daun pare (momordica charantia l.) Pada tikus putih jantan*. Surakarta : Universitas Sebelas Maret Fakultas Kedokteran

Goodman & Gilman., 1975. *Dasar Farmakologi Terapi volume 1*. Edisi 10, Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Guyton dan Hall, (1997). *Buku Ajar Farmakologi Kedokteran*. Edisi 9, EGC, Jakarta

Guyton. (1990), *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit* Edisi III. EGC. Jakarta

- Guyton, C. Arthur; Hall, E. John., 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11. Jakarta : EGC
- Katzung, B.G., 2002. *Farmakologi Dasar Dan Klinik*. Edisi II. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Lestari, H; Suharmiati. 2006. *Cara Benar Meracik Obat Tradisional*. Jakarta : Agromedia Pustaka, 2006.
- Li, H.L. 1959. *The Garden Flowers of Chin*. The Ronald Press Company New York, pp:137
- Lutfiana syarifah, 2010. *Efek antipiretik ekstrakherba meniran (phyllanthus niruri .L) terhadap tikus putih (rattus norvegicus) dengan demam yang diinduksi vaksin DPT*. Surakarta : Universitas Sebelas Maret Fakultas Kedokteran.
- Mangkoewidjojo., 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta : UIPress.
- Mutschler, E., 1986, *Dinamika Obat : Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi*, diterjemahkan oleh Widiyanto, M.B., dan Ranti, A.S., Edisi Kelima, 157-158, Penerbit ITB, Bandung.
- Nelwan, R.H.H. 2006. *Demam: Tipe dan Pendekatan, Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I. Edisi IV. Jakarta : Balai Penerbit FK UI.
- Nuraini, D.N., 2014. *Aneka Daun Berkhasiat Untuk Obat*. Jakarta : Penerbit Gava Medika.
- Price, A. Sylvia; Wilson, M. Lorraine., 2005. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6 Volume 1. Jakarta : EGC
- Robbinson, T., 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, Edisi VI, Hal 191-216, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung.
- Shukla, Y.N. & Mishra, M., 2001, *A Hydroxyacid and Sterols From Hibiscus rosa-sinensis*, Indian Drugs. 38: 543.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Jakarta;EGC
- Sachdewa, A. & Khemani, L.D., 2003, Effect of *Hibiscus rosa sinensis* Linn.Ethanol Flower Extract On Blood Glucose and Lipid Profile in Streptozotocin Induced Diabetes in Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 89: 61-66.
- Sudoyo dkk, 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI
- Sugiyanto, 1995. *Petunjuk Praktikum Farmasi* Edisi IV. Labolatorium Farmasi dan Taksonomi UGM.
- Tjay, T.H; Rahardja K., 1993. *Swamedikasi* . Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Tjay, T.H; Rahardja K., 2007. *Obat-Obat Penting*. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.

Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gadjah Mada Universitas Press. Yogyakarta

Wash, T. D., (1997), *Kapita Selekta Penyakit dan Tempi*, EGC, Jakarta

Wikipedia, (2016). Kembang sepatu https://id.wikipedia.org/wiki/Kembang_sepatu

Wilmana, P.F., (1995). *Analgesik-Antipiretik, Analgesik Anti-*

Inflamasi Non Steroid dan Obat Piroli : Farmakologi dan Terapi. Edisi ke 4. Jakarta. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Halaman : 217- 218

Wijayakusuma, H.M., dkk. 1994. *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia*. Jilid II. Jakarta: Pustaka Kartini.