

PENGARUH PEMBERIAN RAMUAN EKSTRAK PRODUK X SEBAGAI ANALGESIK PADA MENCIT

Hizkia Christian Willianto¹, Noor Wijayahadi²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : Produk X merupakan produk kesehatan terbuat dari bahan-bahan herbal alami. Produk X diformulasikan dari: *Languatis rhizoma* (Laos), *Zingiberis aromaticae* (Jahe), *Retrofracti fructus* (Cabe Jawa), *Curcuma rhizoma* (Temulawak). Bahan-bahan yang terkandung dalam Produk X dipercaya memiliki efek sebagai pereda nyeri.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian ramuan ekstrak Produk X sebagai analgesik pada mencit.

Metode : Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *post-test only control group design*. 24 mencit Balb/c dewasa jantan dibagi 6 kelompok secara acak yaitu kelompok kontrol negatif (K1) diberi aquades, kelompok kontrol positif (K2) diberi 1,3 mg/20 gram BB Aspirin peroral, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi 0,1 mL ekstrak produk X peroral, kelompok perlakuan 2 (P2) diberi 0,35 mL ekstrak produk X peroral. Setelah 30 menit, semua mencit diinjeksi dengan 0,1 mL larutan asam asetat 1 % intraperitoneal kemudian diletakkan pada tempat uji hewan. Masing-masing mencit pada tiap kelompok dihitung jumlah geliatnya setiap 15 menit selama 30 menit.

Hasil : Rerata jumlah geliat yang didapatkan pada 15 menit I adalah $6,33 \pm 2,73(K1)$, $3 \pm 2,61(K2)$, $4,17 \pm 1,6(P1)$, $0,17 \pm 0,41(P2)$; pada 15 menit II adalah $5,5 \pm 4,43(K1)$, $1,67 \pm 2,25(K2)$, $2,5 \pm 3,39(P1)$, $0(P2)$. Dengan uji *Mann Whitney* pada jumlah geliat pada 15 menit I didapatkan perbedaan bermakna antara P2 dengan K1 ($p=0,003$), P2 dengan K2 ($p=0,004$), P2 dengan P1 ($p=0,003$); pada 15 menit II didapatkan perbedaan bermakna antara P2 dengan K1 ($p=0,002$), P2 dengan K2 ($p=0,022$), P2 dengan P1 ($p=0,022$).

Kesimpulan : Terdapat pengaruh pemberian ramuan ekstrak Produk X sebagai analgesik pada mencit.

Kata kunci : Asam Asetat, Aspirin, Jumlah Geliat, Produk X

ABSTRACT

THE EFFECT OF ADMINISTRATION OF PRODUCT X EXTRACT AS AN ANALGESIC IN MICE

Background : Product X is a health product made from natural herbal ingredients. Product X is formulated from: *Languatis rhizoma* (Galangal), *Zingiberis aromaticae* (Ginger), *Retrofracti fructus* (Cabe Jawa), *Curcuma rhizoma* (Temulawak). The materials contained in the Product X is believed to have effect as a pain reliever.

Aim : To determine the effect of Product X extracts as an analgesic in mice.

Methods : This experimental research utilized post-test only control group design. 24 adult males Balb/c mice were randomly divided into 6 groups: the negative control group (K1) were given distilled water, the positive control group (K2) were given 1.3 mg / 20 gram BB of

Aspirin orally, treatment group 1 (P1) were given 0.1 mL of Product X extracts orally, treatment group 2 (P2) were given 0.35 mL of Product X extract orally. After 30 minutes, all of the mice were injected with 0.1 mL of 1% acetic acid solution intraperitoneally and then put in animal testing place. The amount of writhing of each mouse in each group were calculated every 15 minutes for 30 minutes.

Results : The average amount of writhing that was obtained at 15 minutes I were 6.33 ± 2.73 (K1), 3 ± 2.61 (K2), 4.17 ± 1.6 (P1), 0.17 ± 0.41 (P2); at 15 minutes II were 5.5 ± 4.43 (K1), 1.67 ± 2.25 (K2), 2.5 ± 3.39 (P1), 0 (P2). By Mann Whitney test on the amount of writhing at 15 minutes I found significant differences between P2 and K1 ($p = 0.003$), P2 and K2 ($p = 0.004$), P2 and P1 ($p = 0.003$); at 15 minutes II found significant differences between P2 and K1 ($p = 0.002$), P2 and K2 ($p = 0.022$), P2 and P1 ($p = 0.022$).

Conclusions : There is an effect of Product X extracts as an analgesic in mice.

Keywords : Acetic acid, Aspirin, amount of writhing, Product X

PENDAHULUAN

Salah satu alasan utama seseorang datang mencari pertolongan medis yaitu karena nyeri. Sebagian besar penyakit pada tubuh menimbulkan rasa nyeri. Rasa nyeri dalam kebanyakan hal merupakan suatu gejala, yang berfungsi melindungi tubuh.¹

Analgesik atau obat penghalang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran.² Salah satu obat analgesik yang banyak diresepkan yaitu analgesik golongan Obat Anti Inflamasi Non Steroid yang bekerja dengan cara menghambat kerja enzim cyclooxygenase (COX). Obat ini cukup sering menimbulkan efek samping obat yang serius. Diperkirakan di antara pemakai obat analgesik dan antiinflamasi golongan Obat Anti Inflamasi Non Steroid jangka lama: 15–40% akan mengalami keluhan saluran cerna bagian atas; 10–25% menderita tukak peptikum, terutama tukak lambung; dan 1–4% akan mengalami komplikasi tukak yang dapat mengancam jiwa seperti perdarahan lambung dan perforasi.³

Pengobatan dengan cara tradisional dan pemakaian obat tradisional masih banyak dilakukan oleh masyarakat di samping pelayanan kesehatan formal. Hal ini muncul sebagai akibat banyak dijumpainya efek samping yang tidak dikehendaki dari penggunaan obat kimia murni.⁴

Produk X adalah salah satu produk kesehatan yang dibuat dari bahan-bahan herbal yang alami. Produk X diformulasikan dari bahan-bahan alami, seperti: *Languatis rhizoma* (Laos), *Zingiberis aromaticae* (Jahe), *Retrofracti fructus* (Cabe Jawa), *Curcuma rhizoma* (Temulawak). Beberapa penelitian sebelumnya diketahui bahwa bahan-bahan yang

terkandung dalam Produk X masing-masing memiliki efek sebagai pereda nyeri. Akan tetapi, belum ada penelitian untuk kombinasi dari bahan-bahan tersebut. Kombinasi bertujuan untuk mendapatkan hasil yang efektif sebagai pereda nyeri dibandingkan jika digunakan secara tunggal, dimana bahan aktif dapat bekerja secara sinergis satu sama lain dan juga dapat bekerja sebagai inhibitor yang saling menyeimbangkan sehingga dapat menghindari kemungkinan terjadinya toksisitas.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *post test only control group design*. Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO dalam *Research Guideline for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines*, yaitu jumlah minimal 5 ekor tiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 6 ekor mencit Balb/c untuk setiap kelompok perlakuan dengan total 24 ekor mencit Balb/c sebagai antisipasi apabila terdapat mencit yang drop out saat adaptasi dan perlakuan. Digunakan hewan percobaan 24 ekor mencit galur Balb/c jantan, umur 6-8 minggu berat badan 20-30 gram. Dibagi dalam empat kelompok masing-masing kelompok terdiri dari enam ekor mencit. Mencit tersebut diadaptasikan di laboratorium selama 1 minggu. Sebelum digunakan, mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam, tidak diberi makan tetapi diberi minum sepuasnya.

Kontrol 1 sebagai kontrol negatif diberi aquades, kontrol 2 sebagai kontrol positif diberi 1,3 mg aspirin secara peroral, perlakuan 1 diberi ekstrak 0,1 mL Produk X, perlakuan 2 diberi 0,35 mL ekstrak Produk X. Setelah 30 menit, semua mencit pada masing-masing kelompok diinjeksi dengan 0,1 mL larutan asam asetat 1 % secara intraperitoneal kemudian diletakkan pada tempat uji hewan. Masing-masing mencit pada tiap kelompok diamati dan dihitung jumlah geliatnya setiap 15 menit selama 30 menit. Jumlah geliatan yang didapat ditabulasi kemudian dianalisis secara statistik.

Kemudian data diolah dengan menggunakan SPSS. Lalu normalitas data diuji dengan menggunakan *Saphiro-Wilk*. Didapatkan distribusi data tidak normal maka data kemudian diuji dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* untuk melihat adanya perbedaan yang signifikan dalam penelitian ini. Kemudian dilakukan uji hipotesis menggunakan uji statistik non parametrik yaitu uji *Mann Whitney*.

HASIL**Tabel 1.** Analisis deskriptif jumlah geliat mencit.

Kelompok		Jumlah Geliat	
		15 menit I	15 menit II
K1	N	6	6
	Mean	6,33	5,50
	Std. Deviation	2,733	2,429
	Median	5,5	6,50
	Minimum	4	2
	Maximum	11	8
K2	N	6	6
	Mean	3	1,67
	Std. Deviation	2,608	2,251
	Median	2,5	1,00
	Minimum	1	0
	Maximum	8	6
P1	N	6	6
	Mean	4,17	2,50
	Std. Deviation	1,602	3,391
	Median	3,5	1,50
	Minimum	3	0
	Maximum	7	9
P2	N	6	6
	Mean	0,17	0
	Std. Deviation	0,408	0
	Median	0	0
	Minimum	0	0
	Maximum	1	0

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata dan median jumlah geliat mencit Balb/c dewasa pada kelompok perlakuan 1 dan 2 yaitu kelompok yang diberi ramuan ekstrak Produk X dosis 0,1 mL dan 0,35 mL secara peroral kemudian diinjeksi asam asetat 1% secara intraperitoneal

sebanyak 0,1 mL serta kelompok kontrol positif yaitu kelompok yang diberikan Aspirin dosis 1,3 mg/20 gram BB sebanyak 0,1 mL secara peroral kemudian diinjeksi asam asetat 1% secara intraperitoneal sebanyak 0,1 mL lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang diberikan aquades peroral sebanyak 1 mL kemudian diinjeksi asam asetat 1% secara intraperitoneal sebanyak 0,1 mL.

Data hasil yang didapatkan dari jumlah geliat mencit dewasa pada 15 menit I dan 15 menit II diuji normalitasnya menggunakan uji Saphiro-Wilk dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Uji normalitas *Saphiro-Wilk*

	Kelompok	Shapiro-Wilk	Keterangan
Jumlah Geliat 15 Menit I	K1	0,242	Normal ($p>0,05$)
	K2	0,039	Tidak normal($p<0,05$)
	P1	0,070	Normal ($p>0,05$)
	P2	0,000	Tidak normal($p<0,05$)
Jumlah Geliat 15 Menit II	K1	0,230	Normal ($p>0,05$)
	K2	0,032	Tidak normal($p<0,05$)
	P1	0,043	Tidak normal($p<0,05$)

Tabel 2 menunjukkan bahwa kelompok kontrol 1 pada 15 menit I memiliki nilai $p=0,242$, kelompok kontrol 1 pada 15 menit II memiliki nilai $p=0,230$, dan kelompok perlakuan 1 pada 15 menit I memiliki nilai $p=0,070$ yang berarti memiliki distribusi data normal, sedangkan pada kelompok kontrol 2 pada 15 menit I memiliki nilai $p=0,039$, kelompok kontrol 2 pada 15 menit II memiliki nilai $p=0,032$, kelompok perlakuan 2 pada 15 menit I memiliki nilai $p=0,000$, kelompok perlakuan 1 pada 15 menit II memiliki nilai $p=0,043$ sehingga distribusi datanya adalah tidak normal.

Data kemudian diuji dengan uji *non parametric Kruskal-Wallis* untuk melihat adanya perbedaan yang signifikan dalam penelitian ini. Setelah diuji didapatkan $p=0,001$ pada 15 menit I dan $p=0,004$ pada 15 menit II yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna atau signifikan.

Untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok maka dilanjutkan dengan uji *non parametric Mann Whitney*. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Uji *Mann-Whitney* jumlah geliat 15 menit I

Kelompok	K2	P1	P2
K1	0,029*	0,088	0,003*
K2		0,134	0,004*
P1			0,003*

Keterangan: *Signifikan $p < 0,05$

Tabel 4. Uji *Mann-Whitney* jumlah geliat 15 menit II

Kelompok	K2	P1	P2
K1	0,015*	0,107	0,002*
K2		0,681	0,022*
P1			0,022*

Keterangan: *Signifikan $p < 0,05$

Tabel 3 uji *Mann Whitney* jumlah geliat 15 menit I menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna atau signifikan pada jumlah geliat antara kelompok kontrol 1 dengan kelompok kontrol 2 ($p=0,029$), kelompok kontrol 1 dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,003$), kelompok kontrol 2 dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,004$), kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,003$).

Tabel 4 uji *Mann Whitney* jumlah geliat 15 menit II menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna atau signifikan pada jumlah geliat antara kelompok kontrol 1 dengan kelompok kontrol 2 ($p=0,015$), kelompok kontrol 1 dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,002$), kelompok kontrol 2 dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,022$), kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 ($p=0,022$).

PEMBAHASAN

Pemakaian asam asetat 1% sebanyak 0,1 mL secara intraperitoneal pada penelitian ini dapat menimbulkan rasa nyeri terlihat dari jumlah geliat yang dihasilkan mencit. Frekuensi geliat dalam waktu tertentu menyatakan derajat nyeri yang dirasakannya.⁵

Dari hasil pengamatan, aspirin dosis 1,3 mg/20 gram BB yang dilarutkan dalam aquades sampai 0,1 mL secara peroral sebagai obat pembanding ternyata dapat menekan rasa nyeri yang disebabkan injeksi asam asetat 1% sebanyak 1 mL secara intraperitoneal. Hal ini dapat dilihat dengan perbedaan jumlah geliat yang signifikan yang dihasilkan mencit pada kelompok kontrol 2 pada 15 menit I ($p=0,029$) dan pada 15 menit II ($p=0,015$) dibandingkan dengan kelompok kontrol 1. Pada kelompok kontrol 2 juga terdapat penurunan jumlah geliat yang signifikan ($p=0,039$) dari jumlah geliat 15 menit I ke jumlah geliat 15 menit II. Sediaan aspirin memiliki aktivitas penghambat radang dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase.⁶

Dapat diketahui pula bahwa pemberian ramuan ekstrak Produk X dosis 0,1 mL secara peroral pada perlakuan 1 menimbulkan jumlah geliat yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol 1 pada 15 menit I dan 15 menit II walaupun tidak signifikan perbedaannya ($p=0,088$ pada jumlah geliat 15 menit I dan $p=0,107$ pada jumlah geliat 15 menit II). Jumlah geliat yang dihasilkan tersebut masih lebih banyak dibandingkan dengan kontrol 2 pada 15 menit I dan 15 menit II. Dapat dikatakan bahwa ramuan ekstrak Produk X dosis 0,1 mL secara peroral efek terapinya masih di bawah aspirin dosis 1,3 mg/20 gram BB sebanyak 0,1 mL secara peroral.

Pemberian ramuan ekstrak Produk X dosis 0,35 mL secara peroral pada perlakuan 2 menimbulkan jumlah geliat yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol 1, kontrol 2, dan perlakuan 1 pada 15 menit I dan 15 menit II. Perbedaan jumlah geliat tersebut signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol 1 ($p=0,003$ pada jumlah geliat 15 menit I dan $p=0,002$ pada jumlah geliat 15 menit II), kontrol 2 ($p=0,004$ pada jumlah geliat 15 menit I dan $p=0,022$ pada jumlah geliat 15 menit II), dan perlakuan 1 ($p=0,003$ pada jumlah geliat 15 menit I dan $p=0,022$ pada jumlah geliat 15 menit II). Sehingga dapat dikatakan bahwa efek terapi ramuan ekstrak Produk X dosis 0,35 mL secara peroral lebih baik dibandingkan aspirin dosis 1,3 mg/20 gram BB sebanyak 0,1 mL secara peroral dan Produk X dosis 0,1 mL secara peroral.

Produk X merupakan salah satu obat herbal yang diformulasikan dari bahan-bahan alami yaitu *Languatis Rhizoma* (Laos) 40 mg, *Zingiberis aromatica* (Jahe) 40 mg, *Retrofracti fructus* (Cabe Jawa) 40 mg, *Curcuma Rizoma* (Temulawak) 40 mg. Beberapa penelitian telah menunjukkan *Languatis Rhizoma* memiliki efek anti-inflamasi.⁷⁻⁹ Studi

konstituen fitokimia menunjukkan bahwa rimpang mengandung 1 'S'-1' acetoxychavicol acetate, 1 'S'-1' hydroxychavicol acetate, trans-p- hydroxycinnamaldehyde, dan trans-p-coumaryl alcohol.^{10,11} Bahan aktif 1 'S'-1' acetoxychavicol acetate dilaporkan memiliki aktivitas anti-inflamasi.¹² Rimpang juga mengandung flavonoid yang merupakan anti-inflamasi dari tanaman ini.¹³ Rimpang jahe memiliki potensi sebagai antiinflamasi.¹⁴ *Retrofracti fructus* (Cabe Jawa) mengandung piperina.¹⁵ Piperine mempunyai daya antipiretik, analgesik, antiinflamasi, dan menekan susunan saraf pusat. Piperine memiliki efek analgesik dan antiinflamasi karena piperine menghambat aktivitas cyclooxygenase (Cox) dan 5-lipoxygenase terhadap asam arakidonat sehingga jumlah prostaglandin menurun.¹⁶ Rimpang temulawak memiliki kandungan kimia berupa fraksi kurkuminoid.¹⁷ Kurkumin rimpang temulawak berkhasiat menghilangkan rasa nyeri sendi.¹⁸ Kurkumin bersifat antiinflamasi karena dapat menekan pembentukan Nuclear Factor Kappa-B (NF-kB) yaitu suatu molekul transkripsi sitokin peradangan.¹⁹

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Didapatkan perbedaan efek analgesik yaitu terjadinya penurunan jumlah geliat pada mencit yang diberikan ekstrak Produk X dengan dosis 0,35 mL dibandingkan mencit yang diberikan aspirin dengan dosis 1,3 mg/20 gram BB dan mencit yang diberikan aquades, sedangkan mencit yang diberikan ekstrak Produk X dengan dosis 0,1 mL tidak menunjukkan perbedaan efek analgesik yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan adanya pengaruh pemberian ramuan ekstrak Produk X sebagai analgesik pada mencit serta efek analgesik dari ekstrak Produk X dengan dosis 0,35 mL lebih tinggi dibandingkan efek analgesik dari ekstrak Produk X dengan dosis 0,1 mL.

Saran

Perlunya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui senyawa spesifik yang memberi efek analgesik serta penelitian dengan rentang dosis yang lebih banyak untuk mendapatkan efektivitas dosis yang lebih baik. Produk X dapat digunakan sebagai obat analgesik alternatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing, dr. Budhi Surastrri Soejoto, M,Si.Med selaku ketua penguji, dan Dr. Dra. Henna Rya Abdurachim, Apt.MES. selaku penguji karya tulis ilmiah, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Price AS, Wilson ML. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta: EGC; 2006.
2. Tjay TH, Rahardja K. *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*, 6th ed. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo; 2002.
3. Bakowsky VS, Hanly JG. *Complications of Nonsteroidal Antiinflammatory drug gastropathy and use of gastric cytoprotection: Experience at a tertiary care health center*: J Rheumatol; 1999.
4. Hargono D. Obat Tradisional dalm Zaman Teknologi', *Majalah Kesehata Masyarakat*; 1997.
5. Kelompok Kerja Phyto Medica. Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinis. Jakarta: Yayasan Phytomedica; 1993; hal. 3-6.
6. Katzung BG. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, edisi ke-10. Jakarta: EGC; 2011.
7. Thomas E, Shanmugan J, Rafi MM. *Antibacterial Activity of Plants Belonging to Zingiberaceace Family*. Bio Med; 1996;16:15-20.
8. Matsuda H, Pongpiriyadacha Y, Morikawa T, Ochi M, Yoshikawa M. *Gastroprotective of Phenyl Propanoids from The Rhizomes of Alpinia galanga in Rats: Structural Requirements and Mode of Action*. Eur J Pharmacol; 2003;47:59-67.
9. Juntachote T, Berghofer E. *Antioxidative Properties and Stability of Ethanolic Extracts of Holi Basil and Galanga*. Food Chem; 2005;92:193-202.
- 10 Barik BR, Kundu AB, Dey AK. *Two Phenolic Constituents from Alpinia galangal Rhizomes*. Phytochemistry; 1987;26:2126-7.

11. Lee SJ, Ando T. *Optically Active 1'-Acetoxychavicol Acetate and It's Position Isomers: Synthesis and Repellent Effect against Adzuki Bean Weevil*. J Pestic Sci; 2001;26:76-81
12. Nakamura Y, Murakami A, Ohto Y, Torikai K, Tanata T, Ohigashi H. *Suppression of Tumor Promoter-Induced Oxidative Stress and Inflammatory Responses in Mouse Skin by A Superoxide Generation Inhibitor 1'-Acetoxychavicol Acetate*. Cancer Res; 1998;58:4832-9.
13. Charles DJ, Simon JE, Singh NK. *Bioactive Principles/Chemical Constituents The Essential Oil of Alpinia galangal Willd*. J Essen Oil Res; 1992;4:81-2.
14. Sudarsono, Gunawan D, Wahyuono S. *Tumbuhan Obat II: Hasil Penelitian, Sifat- sifat dan Penggunaan*. Yogyakarta: Pusat Studi Obat Tradisional UGM; 2002.
15. Emmyzar, Rostiana O, Sofiana B. *Standar Prosedur Operasional Budidaya Cabe Jawa*. Bogor: Circular; 2004.
16. Evacusiany E, Santosa S, Irwan M. *Analgesic Effect Of Ethanol Extract Of Long Pepper (Piper retrofractum Vahl) On Mice Swiss-Webster Strain*.
17. Ravindran PN, Babu KN. *Ginger: The Genus Zingiber*. Washington DC: CRC Press; 2005; pp. 87-97.
18. Fatmawati DA. *Pola Protein dan Kandungan Kurkuminoid Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb)*. Bogor: FMIPA IPB; 2008; hlm. 1-43.
19. Fatmawati DA. *Pola Protein dan Kandungan Kurkuminoid Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb)*. Bogor: FMIPA IPB; 2008; hlm. 1-43.