

EFEK ANALGETIK EKSTRAK ETANOL RIMPANG GANDASULI (*HEDYCIUM CORONARIUM*) PADA MENCIT PUTIH JANTAN

Fajrian Aulia Putra¹, Netty Suharti², dan Helmi Arifin³

^{1,2,3}Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

E-mail Korespondensi: fajrianauliaputra15@gmail.com^{1}, nettysuharti59@gmail.com²,
helmiunand@yahoo.co.id³

Submitted: 29-05-2021, Reviewer: 30-05-2021, Accepted: 08-06-2021

ABSTRACT

Gandasuli rhizome (Hedycium coronarium, J. Koenig.) Is one of Indonesia's native plants that has been used as medicine by various generations of people from generation to generation. This study aims to obtain information about the effect of giving gandasuli rhizome ethanol extract on increased analgesic activity. This research is a purely experimental research using test animals male white mice (Mus musculus) as the object of the experiment. A was used as many as 25 mice for analgesic activity. The ethanol extract used is an extract that has been standardized, by testing specific and non-specific parameters. To test the analgesic activity, the dosage variants of 200 mg / KgBB, 400 mg / KgBB and 600 mg / KgBB were used by observing the response time of the test animals to the heat from the hot plate, by entering the observations into the analgesic activity equation, from this study the results of analgesic activity were obtained. at a dose of 600 mg / KgBW with a value of 79.62% ± 1.68% at 90 minutes. Comparison of analgesic activity data between dose variants and the response of test animals after analysis with the two-way ANOVA statistical test obtained P results (<0.05) which proved that giving gandasuli rhizome ethanol extract (Hedycium coronarium, J. Koenig.) In several dose variants had an effect. in real terms in the response of mice to pain (analgesic activity).

Keywords : *Gandasuli rhizome extract, hot plate, white mice, analgesic activity*

ABSTRAK

Rimpang Gandasuli (*Hedycium coronarium*, J.Koenig.) merupakan salah satu tumbuhan asli indonesia yang telah digunakan sebagai obat oleh berbagai generasi masyarakat secara turun temurun. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh informasi tentang efek pemberian ekstrak etanol rimpang gandasuli terhadap peningkatan aktifitas analgetik. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan menggunakan hewan uji mencit putih jantan (*Mus musculus*) sebagai objek eskperimen. Dimana 25 ekor mencit putih digunakan untuk pengujian aktivitas analgetik. Ekstrak etanol yang digunakan merupakan ekstrak yang telah terstandarisasi, dengan melalui uji parameter spesifik dan non spesifik. Untuk pengujian aktivitas analgetik digunakan varian dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB dan 600mg/KgBB dengan cara mengamati waktu respon hewan uji terhadap rasa panas dari hot plat, dengan memasukkan hasil pengamatan kedalam persamaan aktivitas analgetik, dari penelitian ini didapatkan hasil aktivitas analgetik pada dosis 600 mg/KgBB dengan nilai 79,62 % ± 1,68 % pada menit ke 90. Perbandingan data aktivitas analgetik antara varian dosis dengan respon hewan uji setelah dianalisis dengan Uji statistik Anova dua arah didapatkan hasil P(<0,05) yang membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang gandasuli (*Hedycium coronarium*, J.Koenig.) pada beberapa varian dosis berpengaruh secara nyata pada Respon Mencit terhadap rasa sakit (Aktivitas analgetik).

Kata kunci : *Ekstrak rimpang gandasuli, hot plate, mencit putih, aktivitas analgetik*

PENDAHULUAN

Rasa nyeri merupakan perasaan yang tidak menyenangkan dan merupakan pengalaman emosional yang ditandai dengan potensi kerusakan jaringan, nyeri merupakan salah satu aspek penting dalam bidang medis dan menjadi penyebab seringnya seseorang untuk mencari pengobatan (Hartwig,2012).

Pengobatan yang umum digunakan untuk mengatasi nyeri adalah obat analgetik. Analgetik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi susunan saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit, dan nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Penggunaan analgesik juga memiliki beberapa efek samping dan resiko contohnya pada penggunaan NSAID yang efek sampingnya dapat menyebabkan iritasi saluran cerna, gangguan fungsi ginjal dan hati, analgetik opioid yang mengakibatkan ketergantungan (Wirasuta,2007).

Pengobatan herbal masih digunakan sebagai pengobatan utama di negara berkembang dan dapat menjadi solusi bagi pemakaian obat kimia karena obat herbal lebih dapat diterima, lebih terjangkau, dan memiliki efek samping yang ringan.

Indonesia terkenal sebagai Negara yang kaya akan tumbuhan obat, salah satunya adalah tumbuhan gandasuli (*Hedycium coronarium* J. Koenig) yang merupakan tumbuhan asli Indonesia yang berasal dari famili Zingiberaceae. Kandungan senyawa aktif dalam gandasuli telah terbukti memiliki efek sebagai antioksidan, dan anti inflamasi (Pachurekar,2017).

Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian pengujian aktivitas analgetik dengan tahapan penelitian meliputi proses identifikasi tumbuhan, standarisasi dan ekstraksi menggunakan pelarut etanol 96%, lalu dilanjutkan dengan melihat aktivitas analgetik dari ekstrak etanol simplisia gandasuli yang diujikan kepada mencit putih jantan (*Mus*

musculus.) dengan menggunakan metoda Hot Plate.

semua data dari persiapan simplisia sampai dengan standarisasi pembuatan ekstrak dibutuhkan agar didapatkannya hasil yang optimal dalam pengujian aktivitas analgetik, bahkan prosedur kerja dari pembuatan ekstrak dapat menjadi acuan bagi peneliti untuk mendapatkan hasil yang optimal, selain itu penelitian ini agar tumbuhan ini diharapkan dapat sebagai pengganti obat sintetis di masyarakat dan dapat menjadi alternatif pengobatan secara herbal. Untuk pengolahan data hasil pengamatan dianalisis dengan uji Anova .

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam adalah, Rotary evaporator, erlemeyer, Kurs Porselen, Hot Plate, Oven, Forness, stopwatch, jarum sonde, timbangan mencit, mortir dan stamfer, kertas saring, sudip, gelas ukur, pipet tetes, plat tetes timbangan analitik, alat bedah dan erlemeyer. Bahan yang digunakan adalah Rimpang tumbuhan gandasuli (*Hedycium coronarium*), Aspirin, Quarcetin, Asam Galat, etanol 96 %, acetosal, aquadest, asam asetat glacial, etanol, dan Na CMC, kloroform (CHCl₃), aquadest, FeCl₃, serbuk Mg, HCl_(p), H₂SO_{4(p)}, asam asetat anhidrat, kloroform amoniak, H₂SO₄ 2N, dan reagen Mayer.

Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan yang sehat yang berumur 7-9 minggu dengan berat badan 20-35 gram kemudian di aklimatisasi selama 7 hari. Hewan dinyatakan sehat jika selama proses aklimatisasi hewan uji tidak menunjukkan penyimpangan berat badan lebih dari 10%

Cara Kerja

Pengambilan Sampel Dan Identifikasi

Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah seluruh bagian dari tumbuhan

Rimpang gandasuli segar yang diperoleh dari daerah Sicincin, Kecamatan 2x11 Enam lingkung, Kabupaten Padang Pariaman, Provinsi Sumatera Barat. Identifikasi sampel rimpang gandasuli (*Hedycium coronarium*) secara taksonomi dilakukan di Herbarium Andalas (ANDA) Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas.

Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Gandasuli

Rimpang gandasuli dibersihkan dari pengotor dengan cara dicuci dengan air, lalu sampel dirajang halus dan ditimbang sebanyak 1 kilogram. Sampel direndam (Maserasi) dalam etanol 96 % selama 6 jam pertama sambil diaduk sekali-sekali, kemudian di diamkan selama 18 jam. Setelah itu pisahkan maserat dengan cara pengendapan, ulangi proses penyarian sekurang-kurangnya 2x dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama, kemudian maserat diuapkan dengan *Rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. (Depkes RI, 1989)

Pembuatan Suspensi Ekstrak

Ekstrak etanol rimpang gandasuli yang telah terstandarisasi ditimbang sesuai dengan dosis yang telah ditentukan yaitu dengan dosis terkecil 200 mg/KgBB, 400mg/KgBB dan 600mg/KgBB, ekstrak digerus lalu dicampurkan dengan larutan NaCMC 1 % b/v yang dikembangkan dengan air panas lalu dicampurkan sampai homogen dan ditambahkan dengan aquadest.

Perlakuan terhadap hewan percobaan

Hewan percobaan sebanyak 25 ekor dipuasakan selama lebih kurang 18 jam tapi tetap diberi minum. Hewan ditimbang dan dikelompokkan menjadi 5 kelompok dan masing-masing terdiri dari 5 ekor. Pemberian Ekstrak etanol rimpang gandasuli dan asetosal sebagai control pembanding disuspensikan terlebih dahulu dengan NaCMC 1% sebelum diberikan kepada hewan uji.

Pada masing-masing kelompok hewan uji diberikan secara oral yaitu Kelompok I untuk Kontrol negatif diberi NaCMC 1%, Kelompok II untuk Kontrol pembanding diberi acetosal dengan dosis 8,4 mg untuk bobot 20 g atau 420 mg/kgBB (WahjaLDi, Yuti Astuti. 1997), Kelompok III,IV dan Kelompok V diberi ekstrak rimpang gandasuli sesuai dengan tingkatan dosis yang telah ditentukan. kepada setiap kelompok ditempatkan di atas Hot Plate dengan suhu 55-70°C.

Waktu yang terlewat antara penempatan hewan di piring panas dan adanya perilaku menjilati telapak kaki, gemetar, atau melompat dari permukaan dicatat sebagai respon latensi dalam hitungan detik. Kemudian diukur waktu reaksi dari perilaku pertama yang ditimbulkan dimana respon yang diamati adalah menjilati telapak kaki. Pengukuran dilakukan setiap 30 menit selama 180 menit dengan waktu cut-off untuk latensi plat panas ditetapkan pada 15 detik (Sivananda et al., 2013).

Selanjutnya data rata-rata didapatkan aktivitas analgetik dihitung dengan menggunakan rumus

$$\% \text{ Aktivitas Analgesik} = \frac{T-K}{C-K} \times 100$$

Keterangan:

T = waktu respon setelah diberi suspensi ekstrak etanol rimpang gandasuli

K = waktu respon kelompok kontrol negatif

C = waktu cut-off (15 detik)

Analisis data

Data-data yang diperoleh dari hasil pengamatan diolah menggunakan metoda statistika *Analysis of Variance* (ANOVA) dua arah

HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi tumbuhan rimpang gandasuli yang didapatkan dari daerah

Sicincin, Kecamatan 2 x 11 Enam Lingkung, Kabupaten Padang Pariaman, Provinsi Sumatera Barat. telah dilakukan di herbarium ANDA, Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Andalas Padang. Hasil identifikasi menyatakan bahwa sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tumbuhan rimpang Gandasuli (*Hedycium coronarium* J. Koenig) (Gambar. 1)



Gambar 1. Tumbuhan Gandasuli (*Hedycium coronarium* J. Koenig)

Dari sampel basah rimpang Gandasuli yang ditimbang sebanyak 1 kg diperoleh ekstrak kental sebanyak 54,447 gram dan didapatkan nilai rendemen 5,44%. Pemeriksaan sampel secara organoleptis, ekstrak kental rimpang gandasuli yaitu berwarna hitam kecoklatan, rasa asam sedikit pahit, dan berbau khas tajam.

Dalam pengujian parameter non spesifik, dimana untuk mendukung data standarisasi dari ekstrak Rimpang gandasuli maka didapatkan nilai $4,72\% \pm 0,08\%$ untuk kadar air simplisia, $2,48\% \pm 0,41\%$ untuk nilai susut pengeringan. Pengukuran kadar air simplisia bertujuan untuk melihat berapa % kandungan air yang terkandung dalam simplisia, karena nilai ini bertujuan

untuk Memberikan batasan minimal atau rentang tentang besarnya kandungan air didalam bahan, karena semakin besar kandungan air didalam suatu simplisia maka semakin besar potensi berkembangnya mikroorganisme pada simplisia tersebut. Sedangkan pada susut pengeringan ini bertujuan dalam memberikan batasan maksimal (rentang) tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengeringan (Depkes RI, 2000).

Dalam proses standarisasi ekstrak rimpang gandasuli ini, untuk menjamin mutu simplisia (ekstrak) tidak terkontaminasi dengan cemaran logam berat maka dilanjutkan dengan penentuan Kadar abu total dan kadar abu tidak larut asam, dan didapatkan hasil masing-masing $7,02\% \pm 0,33\%$, dan $0,59\% \pm 0,37\%$ nilai ini sesuai dengan standar yang telah ditetapkan dalam farmakope yaitu untuk nilai kadar abu total $\leq 8\%$ dan nilai kadar abu total tidak larut asam $\leq 1\%$ (Depkes RI, 1995).

Ekstrak yang telah melalui proses tahapan standarisasi dilakukan pengujian aktivitas analgetik dengan menggunakan Metode Hot Plate dengan tingkatan dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB, Aspirin dipakai sebagai pembanding. Pada pengujian ini kita mengamati waktu respon mencit menunjukkan perilaku terhadap ransangan rasa sakit seperti menjilat dan melompat. Pengamatan dilakukan pada kelompok uji dengan interval setiap 30, 60, 90, 120, 150 dan 180 menit Berikut hasil dari pengamatan aktivitas analgetik dengan mengamati waktu respon mencit. Hal ini dapat dilihat pada tabel 1.

Kemudian dari hasil pengamatan waktu respon pengujian analgetik, setelah didapatkan nilai rata-rata, maka nilai rata rata dimasukkan kedalam persamaan untuk mencari persentase aktivitas analgetik dan hasil tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Hasil Pengamatan aktivitas analgetik dari pemberian ekstrak etanol rimpang gandasuli terhadap hewan mencit putih jantan dengan metode *Hot Plat*

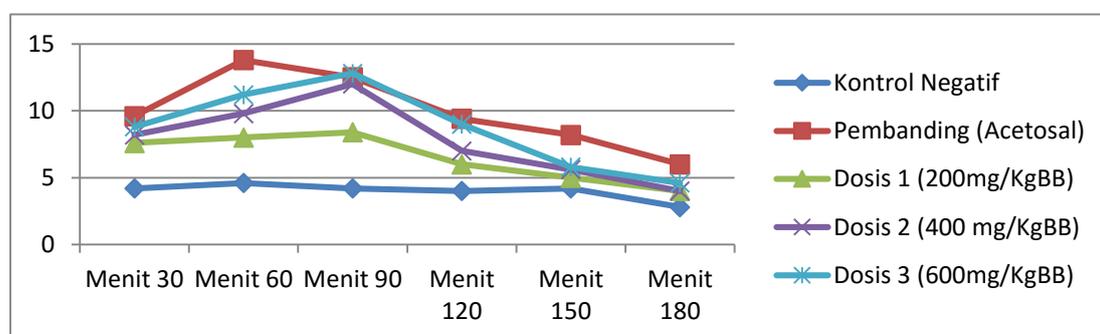
Perlakuan Terhadap Hewan Uji	Respon atau reaksi Mencit Terhadap Panas (Detik)						
	Hewan Uji Setelah perlakuan	30 Menit	60 Menit	90 Menit	120 Menit	150 Menit	180 Menit
Kelompok 1 (Negatif)	I	2	3	4	3	4	3
	II	4	5	5	5	5	4
	III	3	6	4	6	5	3
	IV	6	5	3	4	4	2
	V	6	4	5	2	3	2
Rata-rata		4,2	4,6	4,2	4	4,2	2,8
SD (Standar Deviasi)		1,6	1,01	0,74	1,41	0,74	0,74
Kelompok 2 (Pembanding / Positif)	I	9	10	10	7	7	6
	II	10	15	14	10	7	4
	III	8	13	11	8	8	5
	IV	8	15	14	10	9	8
	V	13	16	12	12	10	7
Rata-rata		9,6	13,8	12,5	9,4	8,2	6
SD (Standar Deviasi)		1,85	2,13	1,62	1,74	1,16	1,41
Kelompok Dosis I (200 mg/kg BB)	I	8	6	10	6	5	5
	II	7	9	8	8	4	5
	III	6	8	7	5	6	3
	IV	8	9	10	5	6	3
	V	9	8	7	6	4	4
Rata-rata		7,6	8	8,4	6	5	4
SD (Standar Deviasi)		1,01	1,09	1,35	1,09	0,89	0,89
Kelompok Dosis II (400 mg/kg BB)	I	8	11	13	7	6	5
	II	8	10	11	5	4	4
	III	9	8	11	8	6	6
	IV	8	10	13	8	6	3
	V	8	10	12	7	6	2
Rata-rata		8,2	9,8	12	7	5,6	4
SD (Standar Deviasi)		0,4	0,97	0,89	1,09	0,8	1,41
Kelompok Dosis III (600 mg/kg BB)	I	8	12	13	10	8	6
	II	12	13	15	11	5	4
	III	9	12	14	10	5	5
	IV	8	8	10	6	6	4
	V	7	11	13	8	5	4
Rata-rata		8,8	11,2	12,8	9	5,8	4,6
SD (Standar Deviasi)		1,72	1,72	1,68	1,48	1,16	0,8

Keterangan : Data angka diatas dihitung dalam satuan Detik saat hewan uji menunjukkan respon terhadap panas.

Tabel 2. Hasil persentase uji aktivitas analgetik dari pemberian ekstrak etanol gandasuli (*Hedycium coronarium* J.koenig) terstandarisasi terhadap hewan mencit putih jantan dengan metode *Hot Plat*

Perlakuan Terhadap Hewan Uji	Respon atau reaksi Mencit Terhadap Panas (Detik)					
	30 Menit	60 Menit	90 Menit	120 Menit	150 Menit	180 Menit
Kelompok 1 (Negatif)						
Rata-rata Waktu Respon	4,2	4,6	4,2	4	4,2	2,8
Kelompok 2 (Pembanding / Positif)						
Rata-rata Waktu Respon	9,6	13,8	12,5	9,4	8,2	6
Persentase Aktivitas Analgetik %	50%	88,46%	76,85%	49,09%	37,03%	26,22%
Kelompok Dosis I (200 mg/kg BB)						
Rata-rata Waktu Respon	7,6	8	8,4	6	5	4
Persentase Aktivitas Analgetik %	31,48%	32,69%	38,88%	18,18%	7,40%	9,83%
Kelompok Dosis II (400 mg/kg BB)						
Rata-rata Waktu Respon	8,2	9,8	12	7	5,6	4
Persentase Aktivitas Analgetik %	37,03%	50%	72,22%	27,27%	12,96%	9,83%
Kelompok Dosis III (600 mg/kg BB)						
Rata-rata Waktu Respon	8,8	11,2	12,8	9	5,8	4,6
Persentase Aktivitas Analgetik %	42,59%	63,46%	79,62,%	45,45%	14,81%	14,75%

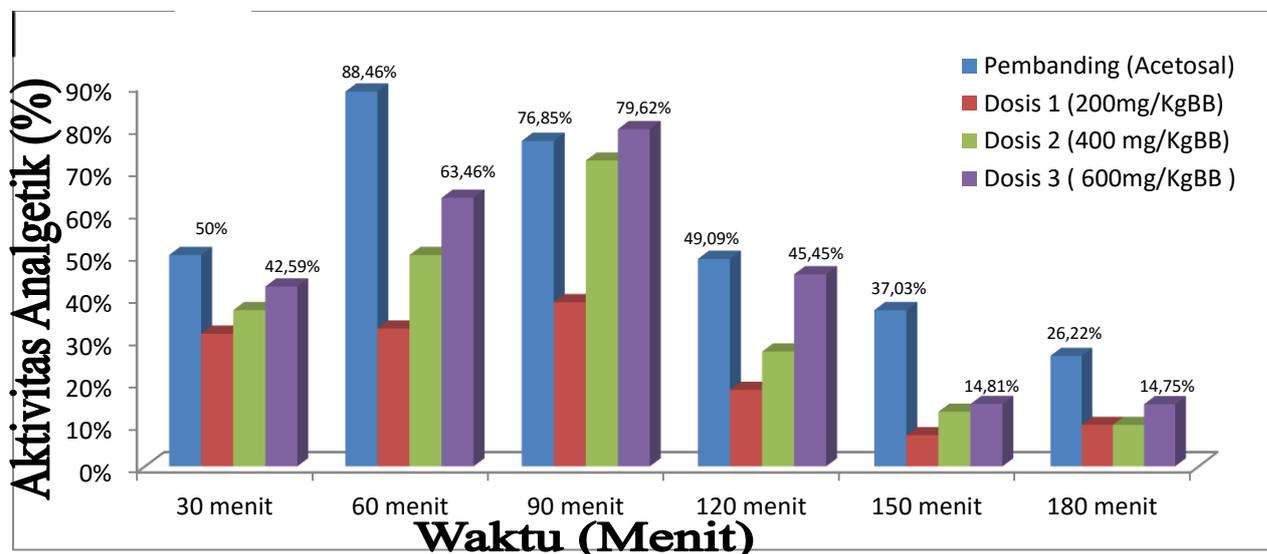
Keterangan : Hasil Persentase (%) aktivitas analgetik didapatkan dengan memasukkan nilai hasil pengamatan ke rumus



Gambar 2. Grafik pengaruh dosis ekstrak etanol rimpang gandasuli (*Hedycium coronarium* J.Koenig) terhadap respon panas pada hewan uji (*Mus musculus*)

Hasil respon dari pemberian ekstrak dengan pemberian obat sebagai pembanding, ternyata terdapat perbedaan reaksi respon dimana ekstrak respon maksimal pada menit ke 90 dan pembanding pada menit ke 60, untuk

mencit atau hewan uji yang digunakan merupakan hewan jenis Mencit putih (*Mus musculus*) galur swiss webster dengan kelamin jantan (Gambar. 2)



Keterangan : Dosis 3 (600mg/KgBB) dan Pembanding (Acetosal) memiliki nilai Aktivitas Analgetik yang hampir sama

Gambar 3. Grafik aktivitas analgetik (%) ekstrak etanol rimpang gandasuli (*Hedycium coronarium* J. Koenig) terhadap respon panas pada hewan uji (*Mus musculus*)

Hasil dari pemberian ekstrak rimpang Gandasuli yang diberikan pada hewan uji memiliki nilai aktivitas analgetik $79,62\% \pm 1,68\%$ dengan dosis pemberian 600 mg/kg BB, hasil ini merupakan hasil yang terbaik diantara 2 varian dosis lainnya yaitu $72,22\% \pm 0,89\%$ pada dosis 400 mg/kg BB dan $38,88\% \pm 1,35\%$ pada dosis 200 mg/KgBB, sedangkan nilai dari pembanding dalam hal ini menggunakan Acetosal didapatkan nilai $88,46\% \pm 2,13\%$ nilai ini didapatkan dengan cara mengamati respon mencit terhadap panas yang di timbulkan oleh hot plat yang diatur pada suhu $55-70^{\circ}\text{C}$, dan nilai itu dirata – rata kan pada masing-masing kelompok hewan uji.

Dari pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa berdasarkan data persentase rata-rata aktivitas Analgetik

pada hewan Mencit putih jantan (*Mus musculus*) Swiss Webster yang diberikan ekstrak etanol rimpang Gandasuli dengan 5 variasi yaitu dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB, kontrol negatif, dan pembanding Acetosal 420 mg/KgBB. menunjukkan peningkatan yang signifikan berdasarkan dosis dan lama respon, tetapi waktu respon yang berbeda yang ditimbulkan antara dosis dengan pembanding (Acetosal). Dimana pada dosis 600 mg/kgBB adalah dosis dengan peningkatan aktivitas analgetik yang tertinggi dibanding kelompok dosis lainnya, terjadi pada menit ke 90, sedangkan aktivitas analgetik tertinggi pada pembanding positif, terjadi pada menit ke 60 (Gambar. 3)

Semua data aktivitas analgetik yang didapatkan terdistribusi normal

setelah dianalisis dengan Shapiro-Wilk ($P > 0,05$). Dosis dengan waktu respon dipengaruhi secara nyata ($P < 0,05$). Dalam hal ini, waktu respon hewan yang diberi ekstrak etanol rimpang gandasuli (*Hedycium coronarium* J. Koenig) dengan dosis terbesar (600mg/KgBB) lebih lama dibandingkan dengan hewan kontrol negatif dan 2 varian dosis lainnya (200 mg/KgBB, 400mg/kgBB), dan peningkatan yang nyata terlihat sejak menit ke 90 dengan dosis terbesar 600 mg/KgBB selama pengamatan. Dengan nilai $79,62 \% \pm 1,68 \%$, dibawah nilai dari pembanding positif (acetosal 420 mg/KgBB) yang memiliki nilai $88,46 \% \pm 2,13 \%$ pada menit ke 60.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan tentang uji aktifitas analgetik ekstrak etanol rimpang gandasuli terhadap mencit putih jantan dengan metoda Hot Plate, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang gandasuli (*Hedycium coronarium*.) terbukti memiliki khasiat analgetik dengan nilai aktivitas analgetik $79,62\% \pm 1,68\%$ pada dosis 600 mg/KgBB.

REFERENSI

- B. Wahjoedi. Yun Astuti N. B. Nuratmi. 1997. Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Johar (*Casia siamea* Lamk) Pada Tikus Putih. Buletin Penelitian Kesehatan 3&4(25): 34-8
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989. *Materia Medika Indonesia* Jilid V, Jakarta, Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan.
- Depkes RI, 1995. *Materia Medika Indonesia*. Jilid VI, Jakarta, Depkes RI, hal.109- 110
- Depkes RI, 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat cetakan pertama*. Jakarta: Depkes RI, hal 2-5.
- Hartwig, M. R., 2012. "Penyakit Serebrovaskular" Dalam: Price, S. A and Wilson, LM (Ed.), *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Edisi 6 Volume 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Pooja. Pachurekar, A. K., Dixit.,2017, *A Review on Pharmacognostical Phytochemical and Ethnomedicinal Properties of Hedycium Coronarium J. Koenig an Endangered Medicine, International Journal of Chinese Medicine*. ,Vol. 1, No. 2, pp. 49-61.
- Shivananda, A.,D.R. Muralidhara, and K.N. Jayaveera. 2013. *Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Citrus Maxima (J.Burm) Merr in Animal Models*. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 4(2): 1800-1810.
- Wirasuta, I Made Agus Gelgel., Rasmaya Niruri. 2007. *Toksikologi Umum*. Denpasar. Universitas Udayana