

Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus dengan Metode Induksi Aloksan

Dewi Dianasari^{(a)*}, Fifteen Aprila Fajrin^(a)

^(a)Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Indonesia

Salah satu jenis tanaman yang diduga memiliki khasiat sebagai antidiabetes adalah Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang termasuk dalam famili Malvaceae. Kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) mengandung senyawa flavonoid khususnya antosianin dan vitamin C sebagai antioksidan yang mampu menetralkan radikal bebas yang menjadi salah satu penyebab diabetes dan mengurangi komplikasi penyakit tersebut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas antidiabetes dari ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes pada ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada dosis yang berbeda (250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB). Metode penelitian yang digunakan adalah dengan cara induksi aloksan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok uji ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dosis 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB memiliki aktivitas antidiabetes yang sebanding dengan kontrol positif yaitu Glibenklamid dengan dosis 0,45 mg/kgBB, sedangkan kelompok uji ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dosis 250 mg/kgBB tidak menunjukkan aktivitas antidiabetes yang berarti karena tidak ada perbedaan yang bermakna dengan kontrol negatif (aquadest 5 mL/kgBB).

Kata Kunci: *Hibiscus sabdariffa* L, antidiabetes, aloksan.

Antidiabetic Activity Test of Flower Petals Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) Water Extract in Rats With Alloxan Induction Method

One type of plant that is expected to have efficacy as an antidiabetic is Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) were included in the family Malvaceae. Flower petals of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) contain flavonoids, especially anthocyanins and vitamin C as an antioxidant that can neutralize free radicals which became one of the causes of diabetes and reduce complications of the disease. The purpose of this study was to test the antidiabetic activity of aqueous extracts of flower petals Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) and to determine the antidiabetic activity of the water extract of flower petals Rosele (*Hibiscus sabdariffa* L.) at different doses (250 mg/kg BW, 500 mg/kg BW, and 750 mg/kg BW). The research method used is by induction of alloxan. The results showed that the test group of the water extract flower petals Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) dose of 500 mg/kg BW and 750 mg/kg BW have antidiabetic activity comparable to the positive control Glibenclamide at a dose of 0.45 mg/kg BW, while the test group of the water extract flower petals Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) dose of 250 mg/kg BW did not show significant antidiabetic activity because there was no significant difference with the negative control (distilled water 5 ml/kg BW).

Keywords: *Hibiscus sabdariffa* L, antidiabetic, alloxan.

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Indonesia, e-mail: dee_so_cantique@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit metabolik yang akan cenderung mengalami peningkatan sebagai dampak adanya pergeseran perilaku pola konsumsi gizi makanan adalah diabetes melitus. Diabetes melitus klinis adalah suatu sindroma gangguan metabolisme dengan hiperglikemia yang tidak semestinya sebagai akibat suatu defisiensi sekresi insulin atau berkurangnya efektivitas biologis dari insulin (atau keduanya) (Greenspan dan Baxter, 2000).

Menurut data WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita diabetes melitus di dunia dan pada tahun 2000 lalu diperkirakan terdapat 4 juta penderita diabetes melitus di Indonesia. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat. Pada tahun 2010 diperkirakan menjadi 5 juta dan tahun 2030 diperkirakan sekitar 21,3 juta penduduk Indonesia menderita diabetes mellitus (Wild *et al.*, 2004).

Penggunaan bahan alam, baik sebagai obat maupun tujuan lain cenderung meningkat terlebih dengan adanya isu *back to nature* (Sukandar, 2006). Lebih dari 400 jenis tanaman telah terbukti mempunyai aktivitas hipoglikemia karena dalam tanaman tersebut terkandung senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai antidiabetes seperti polisakarida, protein, flavonoid, alkaloid, steroid, dan terpenoid (Kim *et al.*, 2006). Di antara 250.000 jenis tanaman obat di seluruh dunia diperkirakan mengandung senyawa antidiabetes yang belum ditemukan. Maka, untuk lebih memberikan dasar bagi bukti manfaatnya, perlu dilakukan suatu penelitian agar dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah. Mekanisme kerjanya mungkin tidak diketahui secara pasti, namun dapat diperkirakan bahwa efeknya dalam menurunkan kadar gula darah sama seperti obat-obat antidiabetes oral (Suharmiati, 2003).

Salah satu jenis tanaman yang diduga memiliki khasiat sebagai antidiabetes adalah Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang termasuk dalam famili Malvaceae. Kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) telah digunakan secara empiris untuk terapi diuretik, antiseptik, *astringent*, kolagogum, digestif, sedatif, laksatif, antimikrobal, pireksia, abses, hipertensi, hipolipidemik, antioksidan, antikanker, hepatoprotektif, antipiretik, hiperkolesterolemia dan antispasmodik (Joshi dan Parle, 2006; Reanmongkol dan Itharat, 2007; Aguilar *et al.*, 2007), serta antidiabetes (Anonim, 2008).

Salah satu kandungan dari bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang penting adalah senyawa *anthocyanin* yang berkhasiat sebagai antioksidan (Tsai *et al.*, 2002). Aktivitas antioksidan *anthocyanin* lebih besar jika dibandingkan dengan alfa tokoferol (vitamin E), asam askorbat, dan beta karoten (Kowalczyk *et al.*, 2003). Senyawa *anthocyanin* mampu menetralkan radikal bebas yang menjadi salah satu penyebab diabetes dan mengurangi komplikasi penyakit tersebut (Modak *et al.*, 2006).

Penelitian pengaruh tanaman terhadap kadar gula darah dapat dilakukan dengan mengukur

kadar gula darah hewan coba, yakni mencit, tikus, atau kelinci. Hewan coba dapat dalam keadaan kadar gula darah normal atau kadar gula darah tinggi. Hewan percobaan dibuat dalam keadaan diabetes dengan cara pankreatomi dan pemberian zat kimia sebagai induktor (diabetogen) berupa aloksan, streptozotzin, diaksosida, adrenalin, glukagon, EDTA yang diberikan secara parenteral. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena lebih cepat menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu dua sampai tiga hari dengan cara selektif merusak sel pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin. Pengujian juga dapat dilakukan dengan memberi beban glukosa untuk melihat pengaruh terhadap toleransi glukosa, dengan cara memberikan glukosa sebelum percobaan (Suharmiati, 2003).

METODE PENELITIAN

Alat

Water bath, *rotavapour*, *freeze-dryer*, timbangan, neraca analitik digital, alat-alat gelas (beaker glass, gelas ukur, kaca arloji, batang pengaduk), skalpel, jarum suntik, spuit, sonde, holder tikus, *Glucose Test* dan *test-strips*.

Bahan

Kelopak kering bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang diperoleh dari Kecamatan Ambulu Jember, aloksan yang diperoleh dari LPPT UGM Yogyakarta, glibenklamid yang diperoleh dari PT Kimia Farma Jakarta, aquadest, CMC Na, larutan NaCl 0,9%, alkohol 70%, tikus Galur Wistar jantan umur 2-3 bulan dengan berat 130-220 gram (Sunarsih *et al.*, 2007) yang diperoleh dari Unair Surabaya.

Tahapan Penelitian

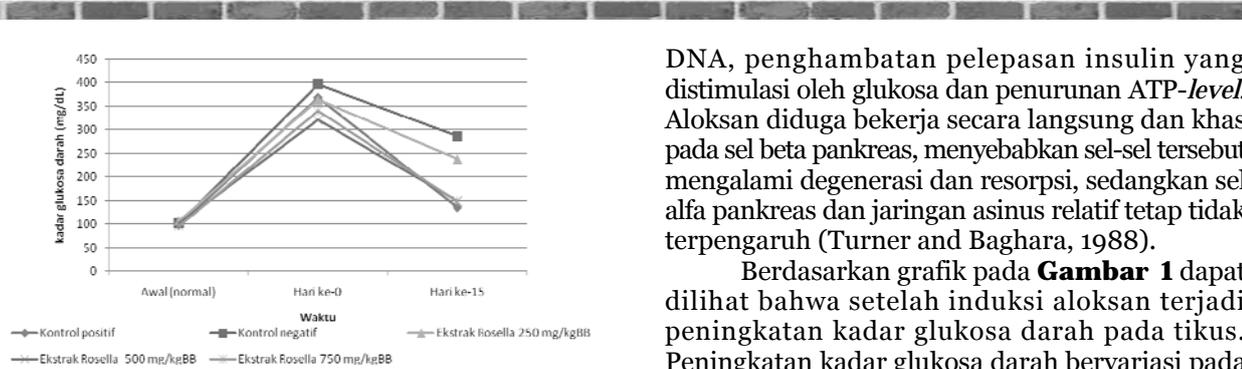
Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari sampai April 2009 di Laboratorium Biologi Farmasi, Laboratorium Biomedik Farmasi Fakultas Farmasi, dan Laboratorium Kimia dan Biokimia Pangan Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember.

Pembuatan Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.)

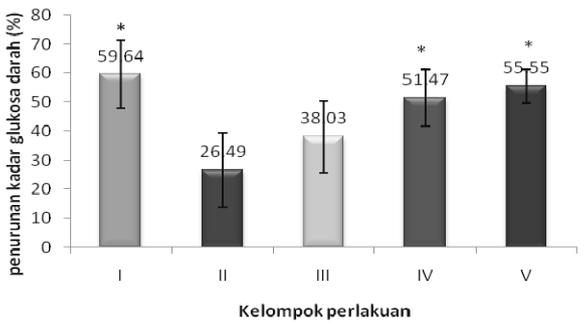
Serbuk simplisia kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) sebanyak 200 gram diekstraksi dengan menggunakan air (1:10 w/v) pada suhu 50°C selama 30 menit, kemudian disaring dengan menggunakan kain flanel. Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan *rotavapour* pada suhu 56°C, 180 rpm. Hasil *rotavapour* dikeringkan dengan alat *freeze-dryer* dengan suhu -38°C dan tekanan vakum 0,092 mbar. Ekstrak yang dihasilkan bersifat higroskopis sehingga disimpan pada desikator (Chumsri *et al.*, 2008).

Uji Diabetes Aloksan

Sebelum mendapat perlakuan, tikus dipuaskan 16-18 jam kemudian ditimbang dan diukur kadar glukosa darah normal. Tikus diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 80 mg/kgBB secara intra vena (Upadhyay *et al.*, 2004). Pada hari ke-3 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah tikus. Untuk percobaan hewan uji dipilih yang memiliki kadar glukosa darah lebih dari



Gambar 1. Grafik rata-rata kadar glukosa darah tikus sebelum dan setelah perlakuan.



Gambar 2. Diagram penurunan kadar glukosa darah pada kelompok I Kontrol Positif (glibenklamid 0,45 mg/kgBB), II kontrol negatif (aquadest 5 mL/ kgBB), III ekstrak rosella 250 mg/kgBB, IV ekstrak rosella 500 mg/kgBB, dan V ekstrak rosella 750 mg/kgBB.

rentang kadar glukosa darah normal tikus yaitu 50-135 mg/dL. Hewan uji dibagi dalam 5 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus, yaitu kelompok kontrol negatif diberi aquadest 5 mL/kgBB secara per oral, kontrol positif diberi suspensi glibenklamid dengan dosis 0,45 mg/kgBB secara per oral, dan kelompok uji diberi ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dalam aquadest dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB secara per oral. Masing-masing kelompok diberi perlakuan sekali sehari selama 14 hari dan selanjutnya kadar glukosa dalam darah ditentukan pada hari ke-7 dan ke-15 dengan menggunakan alat *Glucose Test* (Kim *et al.*, 2006; Sunarsih *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2007; Joshi *et al.*, 2007).

Analisis Data

Semua data dievaluasi secara statistik dengan menggunakan Anova satu arah pada taraf kepercayaan 95% (Sari, 2005).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus sebelum dan sesudah perlakuan pada setiap kelompok menunjukkan bahwa kadar glukosa darah normal pada tikus memenuhi rentang kadar glukosa darah tikus yaitu 50-135 mg/dL (Sunarsih *et al.*, 2007). Sedangkan tikus diabetes ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah yang melebihi rentang kadar glukosa darah normal.

Peningkatan kadar glukosa darah tikus disebabkan karena aloksan dapat menyebabkan kerusakan sel β -pankreas melalui fragmentasi

DNA, penghambatan pelepasan insulin yang distimulasi oleh glukosa dan penurunan ATP-level. Aloksan diduga bekerja secara langsung dan khas pada sel beta pankreas, menyebabkan sel-sel tersebut mengalami degenerasi dan resorpsi, sedangkan sel alfa pankreas dan jaringan asinus relatif tetap tidak terpengaruh (Turner and Baghara, 1988).

Berdasarkan grafik pada **Gambar 1** dapat dilihat bahwa setelah induksi aloksan terjadi peningkatan kadar glukosa darah pada tikus. Peningkatan kadar glukosa darah bervariasi pada masing-masing tikus yaitu antara 200-617 mg/dL. Pada kelompok kontrol positif (glibenklamid 0,45 mg/kgBB), kontrol negatif (aquadest 5 mL/kgBB), dan kelompok uji yang diberi ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan dosis 250mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB terjadi penurunan kadar glukosa darah hingga perlakuan hari ke-15.

Untuk mengetahui besarnya aktivitas anti-diabetes dari masing-masing kelompok perlakuan, maka diperlukan persentase penurunan kadar glukosa darah tikus yang dapat dilihat pada **Gambar 2**. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui bahwa aktivitas antidiabetes dari ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) adalah lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (aquadest 5 mL/kgBB), dan lebih kecil jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (glibenklamid 0,45 mg/kgBB). Persentase penurunan kadar glukosa darah dari ketiga macam dosis larutan uji ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Rosella sabdariffa* L.) yang terbesar adalah dosis 750 mg/kgBB (55,55±5,78 %), dan yang terkecil adalah dosis 250 mg/kgBB (38,03±12,38 %).

Dari data persentase penurunan kadar glukosa darah tikus, selanjutnya dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan Anova satu arah pada taraf kepercayaan 95% melalui program SPSS. Dari hasil uji Anova satu arah ($\alpha=0,05$) nilai signifikansi adalah 0,003 ($p<0,005$), maka H_0 ditolak, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada minimal satu pasang kelompok uji. Hasil analisis yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada minimal satu pasang kelompok uji perlu dilakukan uji lanjutan dengan menggunakan *Post Hoc Test*.

Kelompok uji ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dosis 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB memiliki aktivitas anti-diabetes yang sebanding dengan kontrol positif yaitu glibenklamid dengan dosis 0,45 mg/kgBB. Hal tersebut dikarenakan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok uji tersebut dengan kelompok kontrol positif (glibenklamid 0,45 mg/kgBB) ($p>0,05$). Sedangkan kelompok uji ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dosis 250 mg/kgBB tidak menunjukkan aktivitas antidiabetes yang berarti karena tidak ada perbedaan yang bermakna dengan kontrol negatif (aquadest 5 mL/kgBB) ($p>0,05$).

Penurunan kadar glukosa darah pada hewan uji dikarenakan adanya sekresi insulin dari sel beta pankreas yang masih normal, tetapi jumlah

insulin yang dikeluarkan tidak sebanding dengan kadar glukosa yang terlalu tinggi sehingga penurunan kadar glukosa darah tidak signifikan. Pada kelompok kontrol positif yang diberi perlakuan glibenklamid dengan dosis 0,45 mg/kg, menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah yang paling besar (59,64±11,64 %) dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Mekanisme kerja glibenklamid sendiri adalah merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas, mengurangi kadar glukagon dalam serum, dan meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor (Mycek *et al.*, 2001). Menurut Joshi *et al.* (2007), aloksan yang diinduksi pada hewan coba akan mengakibatkan diabetes tipe 2. Dari pernyataan tersebut diduga aloksan tidak merusak seluruh sel beta pankreas, sehingga glibenklamid dapat merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas yang masih normal.

Pada penelitian ini, kelompok uji yang diberi perlakuan ekstrak air kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) menunjukkan adanya kecenderungan bahwa semakin tinggi dosis, maka akan semakin besar pula aktivitas antidiabetes yang dimilikinya. Urutan aktivitas antidiabetes kelompok uji ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dari yang terbesar adalah dosis 750 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB. Perbedaan penurunan kadar glukosa darah dari ketiga dosis ekstrak dikarenakan perbedaan jumlah kandungan senyawa dalam ekstrak yang diberikan, semakin besar dosis maka semakin banyak kandungan senyawa aktif yang berperan dalam aktivitas antidiabetes.

Senyawa aktif yang diduga berperan dalam aktivitas menurunkan kadar glukosa darah adalah flavonoid khususnya antosianin, vitamin C, dan polisakarida (pektin dan mucilago). Mekanisme kerja dari senyawa-senyawa tersebut dalam menurunkan kadar glukosa darah belum diketahui secara pasti sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Vitamin C dan flavonoid khususnya antosianin mempunyai kemampuan sebagai antioksidan sehingga dapat melindungi dan mencegah kerusakan sel beta pankreas akibat radikal bebas dan mencegah resiko terjadinya komplikasi. Mekanisme antioksidan dari Rosella menurut Hirunpanich *et al.* (2005) adalah dengan cara mengkelat logam yang mengkatalisis reaksi oksidasi, sebagai donor hidrogen, membentuk kompleks dengan radikal bebas sehingga menjadi stabil, dan memutus rantai reaksi sehingga dapat mencegah terbentuknya radikal bebas.

Senyawa antioksidan natural dapat meningkatkan kadar enzim antioksidan tubuh yaitu SOD, GPx, dan CAT. SOD (*superoxide dismutase*) berfungsi sebagai enzim yang menurunkan kadar O_2^- . GPx (*glutathione peroxidase*) berfungsi mengkatalisis reaksi hidroperoksida dengan glutathion yang tereduksi membentuk glutathion disulfat (GSSG) dan produk reduksi dari hidroperoksida. CAT (*catalase*) berfungsi untuk mengkatalisis dekomposisi H_2O_2 menjadi air dan O_2 sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif akibat H_2O_2 (Sabu and Kuttan, 2004).

Menurut Kowalczyk *et al.* (2003), senyawa antosianin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat enzim α -glukosidase pada lumen intestinal. Sedangkan secara *in vitro*, antosianin dapat menstimulasi pelepasan insulin (Jayaprakarsam *et al.* dalam Galvano *et al.* 2003).

Polisakarida yang terkandung dalam ekstrak air kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yaitu berupa pektin dan mucilago dapat menghambat penyerapan glukosa pada dinding usus halus dengan cara membentuk gel dan menahan difusi glukosa dari saluran cerna ke dalam pembuluh darah sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa darah yang berlebihan. Pektin dan mucilago tersusun atas monosakarida asam galakturonat, arabinosa, dan ramnosa. Pektin dan mucilago merupakan serat larut yang tidak dapat dicerna oleh tubuh manusia dan hanya akan mengalami fermentasi di di usus besar (Sonia *et al.*, 2007). Mekanisme penurunan kadar glukosa darah oleh pektin dan mucilago adalah memperpanjang waktu pengosongan lambung, memperpendek waktu transit usus, menghambat kerja enzim α -amilase, membentuk larutan kental, mengikat glukosa, mengikat air dan diduga menstimulasi pelepasan insulin (Xie *et al.*, 2004; Kumalasari, 2005).

KESIMPULAN

1. Ekstrak air kelopak bunga rosella memiliki aktivitas sebagai anti diabetes dengan cara menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji.
2. Ekstrak air kelopak bunga rosella dosis 500 mg/kgBB dan dosis 750 mg/kgBB memiliki aktivitas antidiabetes yang sebanding dengan glibenklamid 0,45 mg/kgBB.
3. Ekstrak air kelopak bunga rosella dosis 250 mg/kgBB tidak menunjukkan aktivitas antidiabetes yang berarti.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguilar *et al.*, 2007, Effect of *Hibiscus sabdariffa* on Obesity in MSG Mice. **J Etnopharmacol**, 114: 66-7.
- Anonim, 2008, Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn.), viewed 5 Juli 2008, (<http://www.nnuke.files.wordpress.com/2008/03/20/rorella>).
- Chumsri P, Siricote A, dan Itharat A, 2008, Studies of the Optimum Conditions for the Extraction and Concentration of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) Extract, **Songklanakarinn J Sci Technol**, 30 (Suppl 1), 133-139.
- Galvano *et al.*, Bioavailability, Antioxidant and Biological Properties of the Natural Free-radical Scavengers Cyanidin and Related Glycosides, **Ann 1st Super Santa**, 43(4): 382-393.
- Greenspan FS dan Baxter, JD, 2000, **Endokrinologi Dasar dan Klinik**, ed. 4, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 574-779.
- Hirunpanich *et al.*, 2005, Antioxidant Effects of Aqueous Extracts from Dried Calyx of *Hibiscus sabdariffa* L. (Roselle) *in Vitro* Using Rat Low-Density Lipoprotein (LDL), **Biol Pharm Bull**, 28(3), 481-484.
- Joshi H dan Parle M, 2006, Nootropic Activity of Calyces of *Hibiscus sabdariffa* Linn, **IJPT**, 5: 15-20.
- Kim JS, Ju JB, Choi CW, dan Kim SC, 2006, Hypoglycemic and Antihyperlipidemic Effect of Four Korean Medicinal Plants in Alloxan Induced Diabetic Rats, **Am J of Biochemistry and Biotechnology**, 2(4), 154-160.
- Kowalczyk *et al.*, 2003. Anthocyanins in Medicine, **J Pharmacol**, 55, 699-702.
- Kumalasari D, 2005, Pengaruh Berbagai Dosis Filtrat Daun Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Tikus (*Rattus norvegicus*), **Skripsi**, Jurusan Biologi-Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Malang.
- Kumar, Maheswari, Sivashanmugan, Devi, Prasant, dan Ravi, 2007, Hypoglycemic Effect of *Ficus microcarpa* Leaves (Chinese Banyan) on Alloxan-Induced Diabetic Rats, **J Biol Sci**, 7(2), 321-326.
- Modak, Dixit, Londhe, Ghaskadbi, dan Devasagayam, 2007, Indian Herbs and Herbal Drugs Used for the Treatment of Diabetes. **J Clin Biochem Nutr**, 40(3), 163-173.
- Mycek MJ, Harvey RA, dan Champe PC, 2001, Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, Azwar A (penerjemah), **Farmakologi Ulasan Bergambar**, ed. 2, Widya Medika, Jakarta, 259-265.
- Reanmongkol W dan Itharat A, 2007, Antipyretic Activity of the Extract of *Hibiscus sabdariffa* L. in Experimental Animal, **J Sci Technol**, 29(1), 29-38.