

KONTROL CERDAS NYERI SECARA TRANSDERMAL MENGUNAKAN BAHAN KAYA FLAVONOID (*B. BALSAMIFERA*) DAN MONOTERPEN

Sholeh Yaminulloh, Putri Mustika Ratna Aulia, Radhita Dwi Noor Anggraeni, Dzaki Fikri Firdaus Bakri,
Laras Dwi Autarina Ardiyanti

Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta

Sholeh.grh@gmail.com

Abstrak

The treatment of pain there are many drawbacks such leave interfere with liver function, renal, gastrointestinal, and blood clots, and can cause aplastic anemia that required drug consumption is more practical. (Wilmana, 1995).

Purpose: *This study aimed to formulate anti-pain drugs transdermally using ethanol extract sembung and monoterpenes safer with minimal side effects.*

Methods: *In this study, transdermal patch preparation with the composition of HPMC, PVP, glycerin, ethanol, and the extract condensed with 7 x 10 cm. In testing the power of analgesic used test animals Wistar male rats strain as much as 20 tails were divided into 5 groups. Each distinguished its extract concentration and given negative control (alcohol) as well as the positive control. After 10 minutes, all the test animals are inoculated intraperitoneally with 1% acetic acid as the induction of pain. During the first hour, all the test animals were observed and recorded then stretches calculated % analgesic strenght.*

Results and conclusions: *The provision of 1% acetic acid intraperitoneally effects of pain characterized by stretching. Analysis % analgesic strenght after T test showed that the patch formulation A on male Wistar rats strain can lower pain response significantly compared to the positive control group ($p < 0.05$). This formulation has great potential to be developed as a pain killer in the future.*

Keywords: *pain, transdermal, sembung, monoterpenes*

1. PENDAHULUAN

Pengobatan nyeri menimbulkan kerepotan karena tidak semua pasien suka obat dalam sediaan tablet yang diminum, sehingga dibutuhkan konsumsi obat yang lebih praktis. Aplikasi dengan cara transdermal merupakan salah satu cara terbaik. Nyeri merupakan bagian yang tidak bisa terpisahkan dari kehidupan manusia, selain mengakibatkan penderitaan nyeri sebenarnya juga merupakan respon pertahanan. Oleh karena itu seseorang yang mengalami nyeri harus diselidiki secara sistemik menurut jalur pemikiran anatomik dan patofisiologik (Mardjono & Sidharta, 2006).

Sampai saat ini obat golongan *Obat Anti Inflamasi Non Steroid* (OAINS) atau *Non Steroid Anti Inflammatory drugs* (NSAID) masih digunakan sebagai *first choice drugs* dalam menangani kasus nyeri (James, 2015).

Obat-obat ini bekerja menghambat enzim siklooksigenase yang bertanggung jawab terhadap sintesis prostaglandin, salah satu mediator inflamasi. Penggunaan obat-obat tersebut terutama dalam jangka panjang seringkali menimbulkan banyak efek samping, beberapa di antaranya yaitu mengganggu fungsi liver, ginjal, gastrointestinal, dan pembekuan darah, serta dapat menyebabkan anemia aplastik (Wilmana, 1995). Dengan demikian, penggunaan obat golongan OAINS dengan hati-hati dan juga penemuan obat baru masih menjadi tantangan. Oleh karena itu, menemukan obat baru yang manjur dengan toksisitas rendah sangat penting dilakukan.

Daun sembung (*Blumea balsamifera*, L) sudah tidak asing bagi masyarakat daerah pedusunan. Karena sembung dapat tumbuh dengan baik di daerah berudara sejuk namun cukup sinar matahari. Daun sembung dapat

digunakan dalam bentuk kering ataupun saat masih segar baru dipetik, keduanya memiliki manfaat sama. Daun sembung sangatlah manjur untuk dijadikan obat tradisional terutama dalam bentuk jamu. (Reijal, 2008).

Daun pada tanaman ini mengandung minyak atsiri, antara lain cineole, borneol, limonene, asam palmitin, myristin, alkohol sesquiterpen, tanin, glikosida dan lain sebagainya. Karena mengandung flavanol, maka ia juga berkhasiat antiinflamasi (Muhlisah, 1999). Belum adanya penelitian efek analgetik daun sembung yang dipadukan dengan monoterpen inilah yang mendorong dilakukannya penelitian ini. Dalam penelitian ini digunakan monoterpen yaitu menthol yang diperoleh dari daun mint (*Mentha piperita*) dan ekstrak linalool dari minyak mawar. Monoterpen ini memiliki bioaktivitas dan digunakan dalam sediaan medis dimana menthol digunakan dalam salep atau obat gosok juga memberi rasa segar pada permukaan kulit. Golongan monoterpen seperti flavonoid merupakan bahan yang mampu menembus transdermal dan dapat menurunkan rasa nyeri, misalnya pada TRPV3 yang merupakan sebuah reseptor nyeri dimana apabila reseptor ini diinduksi oleh monoterpen akan terjadi penghambatan terjadinya nyeri (James, 2015).

Pada umumnya sembung digunakan sebagai obat penurun panas, tetapi tanpa disadari bahwa sembung mempunyai banyak khasiat diantaranya melancarkan peredaran darah, menghambat pertumbuhan kuman, mempermudah pengeluaran keringat dan air seni. Bagian yang digunakan adalah daunnya (mengandung ekstrak borneol) dan akar yang masih segar atau yang dikeringkan (Dalimartha, 1999). Dalam penelitian sebelumnya disebutkan bahwa peneliti melakukan uji khasiat analgetik infus daun sembung pada mencit putih jantan. Hasil percobaan menunjukkan bahwa daun sembung dapat menekan rasa sakit (Pudji Astuti, 1996). Alasan dilakukannya penelitian dengan bahan dasar daun sembung ini karena mudah didapat dan cara pengolahannya pun sangat sederhana.

Dalam penelitian ini dibuat dalam sediaan transdermal, dimana merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara ditempel melalui kulit. Hewan uji yang digunakan yaitu kelinci dan diamati geliatnya setelah diberi rangsang nyeri. Rute penghantaran obat secara transdermal

merupakan rute pilihan alternatif untuk beberapa obat karena mempunyai beberapa keuntungan antara lain dapat memberikan efek obat dalam jangka waktu yang lama, pelepasan obat dengan dosis konstan, cara penggunaan yang mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (Khan, *et al.*, 2012)

TUJUAN PENELITIAN

1. Membuat formulasi obat anti nyeri secara transdermal menggunakan ekstrak etanol daun sembung dan monoterpen.
2. Menguji efektifitas bentuk sediaan plester dari ekstrak etanol daun sembung terhadap anggang nyeri pada kelinci.
3. Menemukan dosis optimal ekstrak etanol daun sembung dan monoterpen sehingga berefek terapeutik pada pengobatan nyeri.

KEGUNAAN

1. Memberikan informasi mengenai obat anti nyeri ekstrak etanol daun sembung dan monoterpen
2. Memberikan alternatif lain obat anti nyeri yang diperoleh dari bahan alam
3. Memberikan sumbangan penelitian untuk pengembangan bahan obat alam untuk anti nyeri
4. Bagi pelaku usaha industri di bidang obat tradisional dapat memberikan sumbangan pemikiran untuk memanfaatkan ekstrak daun sembung dalam pengobatan nyeri.

2. METODE PENELITIAN

Pembuatan ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.)

Pembuatan ekstrak dibawah ini semua dilakukan di laboratorium farmakognosi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Dengan cara Serbuk simplisia daun sembung dengan derajat halus 0,75, diekstraksi dengan 70% v/v etanol dalam air dengan metode digesti yang telah dimodifikasi. Sebanyak 50,01 gram serbuk daun dimasukkan ke dalam labu, kemudian ditambah 400,0 mL etanol 30%. Pada tahap pertama dilakukan pemanasan sampai dicapai suhu didih selama 30 menit, kemudian suhu diturunkan dan dijaga pada rentang 450-550C selama 2 jam (pengadukan dilakukan 1 kali setiap jam). Setelah proses ekstraksi selesai, dilakukan penyaringan dengan corong Buchner sekitar 2

jam. Proses ekstraksi di atas dilakukan dengan replikasi 3 kali. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan kemudian dipekatkan / diuapkan dengan alat penguap dan dilakukan pengurangan tekanan sampai tidak timbul tetesan destilat. (Katno, 2009)

Pembuatan ekstrak linalool (ekstrak biji ketumbar)

Ekstraksi minyak ketumbar dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol. Biji ketumbar dibuat serbuk, kemudian dibungkus kertas saring dan dimasukkan ke dalam alat ekstraktor sokhlet. Ekstraksi dilakukan dengan menambahkan 400 mL pelarut ke dalam labu alas bulat dan ekstraksi dilakukan pada suhu titik didih pelarut. Ekstraksi berakhir jika warna pelarut dalam ekstraktor kembali seperti warna pelarut semula. Minyak ketumbar dan pelarut dipisahkan dari pelarutnya dengan distilasi, sampai diperoleh minyak ketumbar yang murni. Untuk mengetahui kandungan senyawa kimia dalam minyak ketumbar, menurut penelitian yang sudah dilakukan, terbukti bahwa bagian terbesar dalam ketumbar yaitu ekstrak linalool (Handayani, 2012)

Tabel 1. konsentrasimasing-masinghewanuji

No	Persentase komposisi ekstrak			Jumlah Hewan uji
	Formula A	Formula B	Formula C	
1	12,5%	75%	12,5%	3
2	75%	12,5%	12,5%	3
3	12,5%	12,5%	75%	3

Pengujian ini dilakukan di laboratorium farmakologi Universitas Muhammadiyah Surakarta . Dosis yang digunakan mengikuti acuan dari penelitian sebelumnya tentang daun sembung (Sudharmayanti, 2004)Mula-mula disediakan tikus yang sehat dan kemudian bulu pada tikus dicukur dengan ukuran yang disesuaikan dengan ukuran plester, kelinci diberi rangsangan nyeri dengan asam asetat secara intra muskular. Masing-masing kelinci diberi ekstrak secara transdermal di daerah yang di suntik sesuai dengan tabel 1 dan kontrol negatif (etanol 70%) serta kontrol positif (counterpain patch dari Taisho). Diamati selama 1 jam dihitung jumlah geliat per 15 menit

Uji In Vivo pada Hewan Uji

Uji ini bertujuan untuk mengetahui efek tifat dari ekstrak daun sembung, ekstrak linalool, oleum menthae piperitae dalam berbagai kadar. Uji ini dilakukan dengan

Pembuatan Ekstrak Daun mint (*Menthae Arvensis*)

Isolasi Minyak Mint Dengan Metode Distilasi Uap-Air, Distilasi uap-air pada 1800 g daun *M. arvensis* segar dilakukan selama 4 jam dari tetesan pertama distilat. Minyak mint kemudian ditambahkan dengan MgSO₄ anhidrat untuk mengikat molekul air yang masih terdapat pada minyak. Kemudian minyak mint dipisahkan dari dengan MgSO₄ anhidrat dengan cara dekantasi, dan ditampung dalam vial. Permukaan minyak mint dalam vial kemudian dialiri gas N₂ sebelum ditutup. Minyak mint hasil isolasi ditimbang dan dihitung rendemennya .(Retnowati, 2013)

Pembuatan Sediaan Plester

Ekstrak diteteskan pada kasa steril dengan ketebalan tertentu hingga kasa terbasahi, lalu ditambahkan gliserin dan etanol 70 %. Kasa ini kemudian ditempelkan pada perekat dan ditutup dengan kertas lilin dan dikemas dengan aluminium foil.

Uji Farmakologi pada Tikus

membandingkan jumlah geliat masing-masing dosis ekstrak. Selama uji, hewan uji diberikan makanan yang sama untuk menghindari variabilitas internal dari masing-masing hewan uji.

Metode penyimpulan penelitian ini yaitu dosis yang tepat untuk mengobati nyeri pada tikus berupa pengurangan geliatnya merupakan formulasi cerdas nyeri yang dapat dikembangkan menjadi sediaan paten praktis yang dapat bermanfaat bagi masyarakat.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi simplisia obat herbal (daun sembung, daun mint, dan biji ketumbar)

Proses ekstraksi dilakukan hampir 1 bulan penuh mulai dari mendapatkan simplisianya, kemudian memperkecil ukuran simplisia dengan cara memblender, kemudian maserasi, pengadukan, penyaringan, evaporasi hingga didapatkan ekstrak kental.

Dalam memblender ini dilakukan sedikit-demi sedikit hingga ukuran simplisia

menjadi kecil tetapi tidak halus. Untuk daun mint tidak dilakukan peblenderan tetapi daun cukup dipotong kecil-kecil menggunakan tangan. Daun mint yang digunakan adalah daun mint yang masih segar. Maserasi dilakukan dengan cara merendam simlisia menggunakan etanol 96% hingga semua terndam selama 5 hari dengan 6-8 jam sekali di aduk selama 3 menit, hal ini untuk mencegah kejenuhan dari proses maserasi ini. Penyaringan bertujuan untuk memisahkan ekstrak cair dari ampasnya dengan menggunakan corong Buchner yang dibatu dengan adanya kompresor untuk mempercepat proses penyaringan ini. Evaporasi dilakukan setelah ekstrak cair didapatkan, evaporasi ini menggunakan alat vacuum rotator evaporator, dengan alat ini pelarut (etanol 96%) akan diuapkan sehingga ekstrak akan menjadi lebih pekat, setelah itu dituang di cawan porselin

Formulasi dilakukan berkali-kali hingga didapatkan formula yang sesuai yaitu :

Komposisi	F1	F2	F3
HPMC	340 mg	340 mg	340 mg
PVP	300 mg	300 mg	300 mg
Glycerin	5 mL	5 mL	5 mL
Aquadest	9 mL	9 mL	9 mL
Etanol	7 mL	7 mL	7 mL
ekstrak	7,5 g	1,25 g	1,25 g

Dari hasil formulasi ini, didapatkan bentuk sediaan yang belum terlalu bagus, masih diperlukan optimasi basis lagi sehingga sediaan patch benar-benar terbentuk. Karena ketika ekstrak ditambahkan, sediaan patch masih basah dan tidak bisa kering. Hasil dari patch ini kemudian diujikan ke tikus.

Uji in-vivo pada tikus jantan galur wistar

Uji in-vivo pada tikus dilakukan dengan cara menempelkan sediaan patch pada tikus yang telah diinduksi dengan perangsang nyeri (asam asetat 1%) secara intraperitoneal yang kemudian dihitung %DA (persen daya analgetiknya). %DA adalah parameter

dan di uapkan sampai semua pelarut teruapkan.

Hasil yang didapat : ekstrak kental dari daun sembung, daun mint, dan biji ketumbar.

Rendemen :

Ekstrak daun sembung rendemen=3,278 %

Ekstrak ketumbar rendemen=2,21%

Ekstrak daun mint rendemen=0,482%

Formulasi sediaan patch

Formulasi berarti membuat suatu komposisi baru, meskipun di guide dengan jurnal tetapi belum tentu komposisi yang digunakan di jurnal tepat dengan formulasi yang kita inginkan. Dalam melakukan formulasi ini banyak sekali kendala yang dihadapi dan trial and error lah metode yang bisa kami lakukan.

kemampuan suatu senyawa yang berkhasiat sebagai analgetik (anti nyeri) mampu untuk mencegah nyeri tersebut timbul. Dari hasil percobaan didapat hasil yang signifikan. Hal ini berarti jelas terbukti bahwa sediaan patch kombinasi daun sembung dan monoterpen mempengaruhi geliat hewan uji. Dengan adanya sediaan patch tersebut didapatkan hasil geliat tikus lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol negatif. Jadi sediaan patch tersebut terbukti mempunyai aktivitas analgetik. Berikut tabel yang didapatkan dari hasil percobaan :

No	Konsentrasi 1		Konsentrasi 2		Konsentrasi 3		kontrol positif (counterpain patch dari Taisho)		kontrol negative	
	Jumlah geliat	%DA	Jumlah geliat	%DA	Jumlah geliat	%DA	Jumlah geliat	%DA	Rata-rata geliat	%DA
1	7	88,25	3	94,96	6	89,93	3	94,96	59,6	-

2	5	91,61	4	93,28	5	91,61	3	94,96		
3	8	86,57	3	94,96	7	88,25	5	91,61		
Rata2 ± sd	88,81±2,56		94,4±0,96		89,93±1,68		93,84±1,93			

Data orientasi

No. HU	BB tikus	Vol. As aseptat	Luas patch (cm ²)	15 menitke-				ΣKumgeliat	%DA
				1	2	3	4		
1	115,8 g	2,8 mL	0,73 cm ²	2	3	1	1	7	88,25
2	118,6 g	2,9 mL	0,75 cm ²	1	1	1	-	3	94,96
3	106,3 g	2,65 mL	0,67 cm ²	2	2	1	1	6	89,93
4(kontrol positif)	98,5 g	2,46 mL	0,62 cm ²	2	1	-	-	3	94,96
5(kontrol negatif)	122,1 g	3 mL	0,8 cm ²	17	13	15	17	62	-

Data replikasi 1

No. HU	BB tikus	Vol. As aseptat	Luas patch (cm ²)	15 menitke				ΣKumgeliat	%DA
				1	2	3	4		
1	79 g	1,97 mL	0,53 cm ²	1	2	2	-	5	91,61
2	72,5 g	1,82 mL	0,49 cm ²	1	-	2	1	4	93,28
3	76 g	1,9 mL	0,53 cm ²	2	1	1	1	5	91,61
4(kontrol positif)	75,3 g	1,88 mL	0,51 cm ²	1	-	2	-	3	94,96
5(kontrol negatif)	84,2 g	2,10 mL	0,57 cm ²	14	16	17	14	61	-

Data replikasi 2

No. HU	BB tikus	Vol. As aseptat	Luas patch (cm ²)	15 menitke-				ΣKumgeliat	%DA
				1	2	3	4		
1	115,8 g	2,8 mL	0,73 cm ²	2	3	2	1	8	86,57
2	118,6 g	2,9 mL	0,75 cm ²	1	1	1	-	3	94,96
3	106,3 g	2,65 mL	0,67 cm ²	2	3	1	1	7	88,25
4(kontrol positif)	98,5 g	2,46 mL	0,62 cm ²	2	1	2	-	5	91,61
5(kontrol negatif)	122,1 g	3 mL	0,8 cm ²	16	13	15	12	56	-

Nyeri merupakan bagian yang tidak bisa terpisahkan dari kehidupan manusia, selain mengakibatkan penderitaan nyeri sebenarnya juga merupakan respon pertahanan. Oleh karena itu seseorang yang mengalami nyeri harus diselidiki secara sistemik menurut jalur pemikiran anatomik dan patofisiologik (Mardjono & Sidharta, 2006). Untuk mengobati rasa nyeri bisa menggunakan agen kimia maupun agen alami. Obat golongan *Obat Anti Inflamasi Non Steroid* (OAINS) atau *Non Steroid Anti Inflammatory drugs* (NSAID) masih digunakan sebagai *first choice drugs* dalam menangani kasus nyeri (James, 2015). Obat-obat ini bekerja menghambat enzim siklooksigenase yang bertanggung jawab terhadap sintesis prostaglandin, salah satu mediator inflamasi. Penggunaan obat-obat tersebut terutama dalam jangka panjang seringkali menimbulkan banyak efek samping, beberapa di antaranya yaitu mengganggu fungsi liver, ginjal, gastrointestinal. Sehingga dengan memanfaatkan bahan alami seperti daun sembung dikombinasikan dengan daun mint dan ketumbar dapat digunakan sebagai obat alternatif yang lebih aman dan meminimalisasi efek samping yang timbul.

Dalam penelitian ini dilakukan beberapa tahapan dimulai dari ekstraksi, formulasi sediaan patch, dan uji in-vivo pada tikus jantan galur wistar. Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi, yaitu merendam daun sembung, daun mint, dan ketumbar dengan etanol 96% pada masing-masing wadah yang berbeda selama 5 hari serta dengan bantuan evaporator untuk mengentalkan hasil maserasi. Hasil yang didapatkan yaitu ekstrak kental dari ketiganya. Ekstrak yang didapat lalu ditimbang dan dihitung rendemennya. Proses optimasi dilakukan tidak hanya sekali, namun berkali-kalinya hingga didapatkan formula basis yang baik. Basis yang telah jadi ditambahkan dengan ekstrak kombinasi daun sembung, daun mint, dan ketumbar hingga terbentuk sediaan patch yang diinginkan. Hasil dari sediaan patch ini kemudian diujikan ke tikus jantan galur wistar. Dalam uji ini digunakan 5 hewan uji dimana 1 hewan uji sebagai kontrol negatif. Uji in-vivo pada tikus dilakukan dengan cara menempelkan sediaan patch pada

tikus yang telah diinduksi dengan perangsang nyeri (asam asetat 1%) secara intraperitoneal. Dosis asam asetat 1% yang diberikan berbeda-beda tergantung berat badan tiap tikus. Sedangkan untuk dosis dari kandungan sediaan patch untuk luas sediaan patch yang diperlukan sebelumnya dikonversikan terlebih dahulu. Kemudian dilakukan pengamatan dengan menghitung jumlah geliat dan % DA (persen daya analgetiknya). %DA adalah parameter kemampuan suatu senyawa yang berkhasiat sebagai analgetik (anti nyeri) mampu untuk mencegah nyeri tersebut timbul.

4. SIMPULAN

Semua formulasi ekstrak daun sembung, ekstrak ketumbar dan ekstrak daun mint menunjukkan kemampuan mencegah nyeri sangat signifikan dan lebih poten dari kontrol positif. Formula ini berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai kontrol nyeri kompetitif di masa yang akan datang.

5. REFERENSI

- Backer, C.A.R.C Bakhuizen Van Den Brink J.R. 1968. *Flora of Java*. Walters-Noordhoff N.V, Groningen-The Netherlands
- CGGJ Van Steenis, 1997. *Flora Untuk Sekolah Di Indonesia*. Jakarta : PT. Pramadya Paramita.
- Dalimartha, S. dan Soedibyo, M., 1999. *Awet Muda Dengan Tumbuhan Obat dan Diet Supleme*. Trubus Agriwidya, Jakarta. hal. 36-40.
- Damron, WS., 2003. *Introduction to Animal Science: Biological, Industry Perspective*. Prentice Hall, New Jersey.
- Farrel, D. J. & Y. C. Rahardjo. 1984. *Potensi ternak kelinci sebagai penghasil daging*. Balai Penelitian Ternak Bogor.
- Fazilatun N, Zhari I, Nornisah M, Mas RH (2004). *Free radicalscavenging activity of organic extracts and of pure flavonoids of Blumea balsamifera DC leaves*. Food Chem., 88: 243-252.

- Guenther, E., (1990), *Minyak atsiri*. Jilid IVB, Penerjemah S. Ketarendan R. Mulyono, Jakarta, Universitas Indonesia.
- Handayani ,Prima Astuti dan Eqi Rosyana Juniarti. 2012. Jurnal Bahan Alam Terbarukan. *EKSTRAKSI MINYAK KETUMBAR (Coriander Oil) DENGAN PELARUT ETANOL DAN n-HEKSANA* .1(1)3-5.
- International Association for the Study of Pain (IASP) (1979) Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 6, 249-252.
- James David A. Jr, Xiaogang Wang (2015). *Control of pain with topical plant medicines*. Asian Pac J Trop Biomed ; 5(4): 268-273.
- Jeong SH, Ryu YB, Curtis-Long MJ, Ryu HW, Baek YS, Kang JE, Lee WS, Park KH (2009). *Tyrosinase Inhibitory Polyphenols from Roots of Morus lhou*. *J. Agric. Food Chem.*, 57: 1195-1203.
- Katno, Katno, dkk. 2009. Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia. *UJI DAYA HAMBAT EKSTRAK ETANOL DAUN SEMBUNG (Blumeabalsamifera(L.) DC.) TERHADAP PERTUMBUHAN MIKROBA E. coli, S. aureus DAN C. albicans*.2(1)34-35
- Khan, Shahzad. Et al.(2012). International Journal of Management and strategy. *Determinants of customer satisfaction in fast food industry.*,3:1-15
- Mardjono, M., dan Sidharta, P.,2008. *Mekanisme Trauma Susunan Saraf Pusat*. Dalam : Mardjono, M., dan Sidharta, P. Neurologi Klinis Dasar. Jakarta : Dian Rakyat, 250 - 260.
- Muhlisch, Fauziah, 1999. *Tanaman Obat Keluarga*, . Penebar Swadaya, Jakarta.
- Mutmainah, Rina S., Nuning R., dkk. *Gastroprotective effects of combination of hot water extracts of turmeric (Curcuma domestica L.), cardamom pods (Amomum compactum S.) and sembung leaf (Blumea balsamifera DC.) against aspirin-induced gastric ulcer model in rats*. Asian Pac J Trop Biomed 2014; 4(Suppl 1): S500-S504
- Norikura T, Kojima-Yuasa A, Shimizu M, Huang X, Xu S, Kametani S, Rho S, Kennedy DO, Matsui-Yuasa I (2008). *Mechanism of growth inhibitory effect of Blumea balsamifera extract in Hepatocellular Carcinoma*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72: 1183-1189
- Pudjiastuti, B., Dzulkarnain, dan Y. Astuti. 1996. *Uji analgetik infus daun sembung (Blumea Balsamifera DC.) pada mencit putih*. *Cermin Dunia Kedokteran* 28: 34-36.
- Retnowati, Rurini, dkk, 2013. *ISOLASI DAN KARAKTERISASI TERHADAP MINYAK MINT DARI DAUN MENTHA ARVENSIS SEGAR HASIL DISTILASI UAP-AIR*. Malang: KIMIA.STUDENTJOURNAL, Vol. 2, No. 2, pp.574-579. (Online)(<http://kimia.studentjournal.ub.ac.id/index.php/jikub/article/view/374>, diakses tanggal 9 Oktober 4 April 2015
- Reijal.2008. *Daun Sembung Blumeae Balsamifera*.<http://reijal.blogspot.com/2008/12/daun-sembung-blumae-balsamifera.html>. diakses tanggal 10 september 2015 jam 16.00 WIB
- Ruangrungsi N, Tappayuthpijarn P, Tantivatana P (1981). *Traditional medicinal plants of Thailand I. Isolation and structure elucidation of two new flavonoids, (2R,3R)-dihydroquercetin 10-thyl ether and (2R,3R)-dihydroquercetin-4",7-dimethyl ether from Blumeabalsamifera*. *J. Nat. Prod.*, 44: 541-545.\
- Safita S.H., Artha W.U., Latifatul I (2012). *Plester Ekstrak Etanol Daun Dan*

*Batang Talas (Colocasia esculenta)
Sebagai Alternatif Obat Luka
Alami.*

- Sudharmayanti, L. Eka Rica . 2004. Uji
Efek Ekstrak Daun Sembung
(Blumea balsamifera L.DC.) Dosis
7 g/kg BB terhadap Bobot
Granuloma pada Tikus Putih
Betina Inflamasi Akibat Pektin.
Skripsi. Fakultas Farmasi
Universitas Surabaya, Surabaya.
- Supriadi 2001. *Tumbuhan Obat Indonesia:
Penggunaan dan Khasiatnya.*
Jakarta. Yayasan Obor Indonesia:
xi-xxvii
- Wilmana, P.F.1995. *Analgesik Antipiretik
Antiinflamasi Non Steroid dan
Obat Piri.* Dalam Ganiswara, S.G.
(Ed). *Farmakologi dan Terapi.*
Edisi 4. Jakarta : Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia.