

**UJI EFEK ANALGETIK INFUSA BATANG BROTOWALI  
(*Tinospora crispa* (L.) miers) PADA MENCIT PUTIH  
JANTAN GALUR SWISS (*Mus musculus*)**

**NASKAH PUBLIKASI**

**Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan  
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran**



**Diajukan Oleh :  
Prima Chandra Septian  
J500120032**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
2016**

**NASKAH PUBLIKASI**

**UJI EFEK ANALGETIK INFUSA BATANG BROTOWALI  
(*Tinospora crispa* (L.) miers) PADA MENCIT PUTIH  
JANTAN GALUR SWISS (*Mus musculus*)**

Diajukan Oleh :

**Prima Chandra Septian**

**J500120032**

Telah disetujui dan dipertahankan dihadapan dewan penguji skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, pada hari Kamis, tanggal 4 Februari 2016

Penguji

Nama : dr. Devi Usdiana Rosyidah, M.Sc

Nip/Nik : 1242

Pembimbing Utama

Nama : dr. Rochmadina Suci Bestari, M.Sc

Nip/Nik : 2001364

Pembimbing Pendamping

Nama : dr. Retno Sintowati, M.Sc

Nip/Nik : 1005

Dekan



DR. dr. EM Sutrisna, M.Kes

Nip/Nik : 919

## ABSTRAK

### UJI EFEK ANALGETIK INFUSA BATANG BROTOWALI (*Tinospora crisper* (L.) miers) PADA MENCIT PUTIH JANTAN GALUR SWISS (*Mus musculus*)

Prima Chandra Septian<sup>1</sup>, Rochmadina Suci Bestari<sup>2</sup>, Retno Sintowati<sup>2</sup>. 2016  
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

**Latar Belakang:** Batang brotowali (*Tinospora crisper* (L.) miers) memiliki kandungan senyawa alkaloid, damar lunak, berberin, pati, glikosida pikoretosid, palmatin, zat pahit pikoretin, harsa, flavonoid dan tanin. Kandungan senyawa flavonoid memiliki efek analgetik.

**Tujuan:** Untuk mengetahui efek analgetik infusa batang brotowali (*Tinospora crisper* (L.)Miers) pada Mencit putih jantan galur swiss (*Mus musculus*).

**Metode:** Merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *posttest only with control group design*. Hewan uji yang digunakan sebanyak 30 ekor mencit putih jantan galur swiss (*Mus musculus*) yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok I kontrolnegatif aquadest, kelompok II kontrol positif ibuprofen (1,04 mg/ kgBB), kelompok III, IV, V: diberikan infusa batang brotowali (*Tinospora crisper* (L.) miers) dengan dosis berturut-turut 7,8 %, 10,4%, 13%.

**Hasil Penelitian:** Berdasarkan hasil uji ANOVA diperoleh nilai probabilitas signifikan  $p= 0.000$  ( $p<0.05$ ) artinya pada 5 kelompok tersebut minimal terdapat dua kelompok yang berbeda secara signifikan.

**Kesimpulan:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa infusa batang brotowali (*Tinospora crisper* (L.) miers) dosis 7,8 %, 10,4%, 13% mempunyai efek analgetik pada mencit putih jantan galur swiss (*Mus musculus*).

---

**Kata Kunci:** Batang brotowali, Analgetik, *Mus musculus*

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta



## ABSTRACT

### THE ANALGETIC EFFECT TEST OF BROTOWALI'S STEM INFUSED (*Tinospora crispa (L.) miers*) ON SWISS STRAIN OF MALE WHITE MICE (*Mus musculus*)

Prima Chandra Septian<sup>1</sup>, Rochmadina Suci Bestari<sup>2</sup>, Retno Sintowati<sup>2</sup>. 2016  
Medical Faculty of Muhammadiyah Surakarta University

**Background:** Brotowali's stem (*Tinospora crispa (L.) miers*) has compounds alkaloid, soft damar, berberin, pati, glikosida pikroretosid, palmatin, bitter substance of pikoretin, harsa, flavonoid and tanin. Flavonoid compound has analgetic effect.

**Objective:** To know the analgetic effect of brotowali's stem infused (*Tinospora crispa (L. miers)*) on swiss strain of male white mice (*Mus musculus*).

**Methods:** It was an experimental laboratoric research using posttest only with control group design. Animal under investigation was 30 swiss strain of male white mice (*Mus musculus*) divided into 5 treatment groups, they are group I aquadest negative control, group II positive control ibuprofen (1,04 mg/ kgBW), group III, IV, V: treated with brotowali's stem infused (*Tinospora crispa (L.) miers*) with the dosage of 7,8 %, 10,4%, 13% respectively.

**Result of Research:** ANOVA test result obtained significant probability value  $p=0.000$  ( $p<0.05$ ) it means in that from 5 groups there were two groups with significant difference.

**Conclusion:** The results of this research showed brotowali's stem infused (*Tinospora crispa (L.) miers*) seeds with the dosage of 7,8 %, 10,4%, 13% had analgetic effect on swiss strain of male white mice (*Mus musculus*).

---

**Keywords:** *Brotowali's stem, Analgetic, Mus musculus*

<sup>1</sup>Medical Student Faculty of Muhammadiyah Surakarta University

<sup>2</sup>Medical Lecture Faculty of Muhammadiyah Surakarta University

## Pendahuluan

Nyeri merupakan mekanisme pertahanan tubuh bila ada jaringan rusak sehingga individu bereaksi dengan cara memindahkan stimulus sakit. Dengan kata lain nyeri adalah suatu mekanisme protektif bagi tubuh yang timbul bilamana jaringan sedang rusak dan menyebabkan individu tersebut bereaksi untuk menghilangkan nyeri<sup>1</sup>.

Nyeri bukan hanya merupakan modalitas sensorik tetapi juga merupakan sebuah pengalaman. Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Definisi tersebut menjelaskan interaksi antara aspek objektif yaitu aspek psikologi dari nyeri serta aspek subjektif yaitu aspek emosional dan komponen psikologi<sup>2</sup>.

Analgetik adalah hilang atau bebasnya rasa nyeri yang menunjukkan makna ganda. Pertama, untuk menunjukkan proses penderita bebas dari nyeri tanpa kehilangan kesadaran. Kedua, dipergunakan oleh beberapa pakar dalam kaitannya dengan istilah anestesi lokal atau regional. Obat analgetik dibagi ke dalam dua kelompok, yakni obat golongan NSAID dan golongan opioid, yang bekerja di perifer atau sentral<sup>3</sup>. Ibuprofen termasuk salah satu dari golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang banyak digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi dan antipiretik<sup>4</sup>.

Saat ini pengetahuan dan pemahaman masyarakat mengenai tumbuhan berkhasiat obat semakin berkembang. Masyarakat mulai memahami bahwa penggunaan tumbuhan berkhasiat obat sebenarnya bisa sejajar dan saling mengisi dengan pengobatan modern. Tidak jarang, penggunaan tumbuhan berkhasiat obat dengan berbagai alasan herbal dijadikan sebagai pilihan utama untuk pengobatan. Dengan semakin meningkatnya kesadaran tersebut, riset-riset ilmiah pun kini semakin banyak diarahkan pada bahan-bahan alami untuk mengetahui keseluruhan efek khasiat yang terkandung dalam tanaman obat tersebut<sup>5</sup>. Tidak dapat dipungkiri bahwa penggunaan obat kimia yang bersifat analgetik dalam jangka panjang serta dosis yang berlebihan dapat merusak *hepar* dan *ren*. Hal ini

sangat mungkin terjadi apalagi jika penggunaannya tidak tepat, obat yang seharusnya menyembuhkan malah dapat menghancurkan tubuh<sup>6</sup>.

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan obat tradisional sebagai obat asli di suatu negara yang digunakan secara turun-temurun minimal 3 generasi dan telah terbukti aman dan bermanfaat<sup>7</sup>. Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *miers*) contohnya, tanaman ini merupakan salah satu dari sekian banyak tanaman obat yang di Indonesia. Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *miers*) mengandung senyawa kimia yang berkhasiat mengobati berbagai penyakit. Senyawa kimia ini terdapat di seluruh bagian mulai dari akar, batang sampai daun, dalam senyawa kimia yang terkandung dalam batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *miers*) tersebut tercatat ada berbagai efek farmakologi yang menjadi faktor penyebab berkhasiatnya batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *miers*)<sup>8</sup>. Batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *miers*) mengandung alkaloid, damar lunak, berberin, pati, glikosida pikroretosid, palmatin, zat pahit pikoretin, harsa, flavonoid dan tanin<sup>9</sup>. Salah satu kandungan dalam batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *miers*) yang memiliki khasiat sebagai analgetik adalah flavonoid yang menghambat ekspresi isoform dari induksi NOS (nitrite oxide synthase), COX (cyclooxygenase), LOX (lipooxygenase) yang berperan dalam pembentukan mediator inflamasi<sup>10,11</sup>.

Pada penelitian sebelumnya, peneliti lain memberikan ekstrak etanol akar brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *Miers*) pada Tikus karena brotowali memiliki kandungan zat aktif seperti flavonoid dan alkaloid yang berfungsi sebagai analgetik dengan mekanisme inhibisi enzim siklooksigenase di otak pada biosintesa prostaglandin<sup>12</sup>. Berdasarkan uraian diatas, peneliti melakukan penelitian dengan memberikan infusa batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) *Miers*) yang mengandung flavonoid pada Mencit. Metode pemberian dengan cara infusa pada Mencit peneliti lakukan karena melihat masyarakat pada umumnya mengkonsumsi brotowali dalam bentuk sediaan infusa. Sehingga diharapkan pemberian dalam bentuk infusa memiliki efek analgetik.

## Metode

Metode penelitian yang digunakan adalah desain penelitian eksperimental dengan menggunakan metode *post test only with control group design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi untuk perlakuan hewan uji, Laboratorium Biologi FKIP UMS untuk uji determinasi tanaman. Subjek penelitian yang digunakan adalah batang Brotowali (*Tinospora crispa (L.) Miers*) yang diperoleh dari pasar tradisional Beringharjo Yogyakarta. Objek penelitian yang digunakan adalah Mencit putih jantan galur Swiss (*Mus musculus*) dengan usia kurang lebih 2-3 bulan dan berat badan kira-kira 20 gram sebanyak 30 ekor.

Pembagian sampel dengan menggunakan teknik *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel dengan cara diacak kemudian dikelompokkan. Besar sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Federer untuk menentukan berapa jumlah Mencit yang digunakan. Hasil penghitungan dengan menggunakan rumus Federer didapatkan jumlah mencit 4,75 yang selanjutnya diambil 6 Mencit untuk setiap kelompok perlakuan sebanyak 5 kelompok, sehingga didapatkan jumlah keseluruhan Mencit dalam penelitian ini adalah 30 Mencit. Selanjutnya semua kelompok diberi perlakuan kelompok I = aquades sebagai kontrol negatif, kelompok II = Ibuprofen 1,04/20 grBB Mencit sebagai kontrol positif, kelompok III = infusa batang Brotowali (*Tinospora crispa (L.) Miers*) dosis 7,8 %, kelompok IV = infusa batang Brotowali (*Tinospora crispa (L.) Miers*) dosis 10,4 % dan kelompok V = infusa batang Brotowali (*Tinospora crispa (L.) Miers*) dosis 13 %.

Setelah 1 jam pemberian perlakuan masing-masing Mencit diletakkan diatas hotplate, kemudian dihitung frekuensi menjingkat selama 5 menit pada suhu hotplate rata-rata.

Data hasil pengukuran frekuensi menjingkat pada Mencit kemudian dianalisis menggunakan uji statistik *Shapiro-Wilk* untuk menguji distribusi data yang didapat normal atau tidak normal dengan jumlah sampel kurang dari atau sama dengan 50. Selanjutnya dilakukan uji statistik *Test of Homogeneity of Variance*, untuk menguji homogenitas dari varian data tiap kelompok. Jika data normal dan

homogen, maka dilanjutkan dengan uji statistis *One way ANNOVA* untuk menguji rata-rata perbandingan data tiap kelompok yang lebih dari dua kelompok perlakuan dan uji statistik LSD untuk menguji signifikansi dari perbedaan rata-rata data antara kelompok perlakuan.

### Hasil

Penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek analgetik infusa batang Brotowali (*Tinospora crispa (L.) Miers*) pada Mencit putih jantan galur swiss (*Mus musculus*) didapatkan hasil sebagai berikut.

**Tabel 1.**Frekuensi Menjingkat pada Suhu 50<sup>0</sup>C Selama 5 Menit

Mencit	KN	KP	P1	P2	P3
1	125	72	98	96	85
2	119	75	100	93	84
3	123	71	93	99	79
4	117	75	98	93	86
5	136	78	94	90	83
6	100	79	99	93	81
Jumlah	720	450	582	564	498
Rata-rata	120	75	97	94	83
SD	11.832	3.162	2.828	3.098	2.608

Keterangan :

KN = kelompok kontrol negatif (pemberian aquades sebanyak 1mL)

KP = kelompok kontrol positif (pemberian ibuprofen 1,04 mg/20 grBB mencit).

P1 = kelompok perlakuan pemberian infusa batang brotowali dosis 7,8 %.

P2 = kelompok perlakuan pemberian infusa batang brotowali dosis 10,4 %.

P3 = kelompok perlakuan pemberian infusa batang brotowali dosis 13 %.



Setelah didapatkan data hasil perhitungan frekuensi menjingkat hewan uji selanjutnya dilakukan analisis statistik. Uji *Shapiro-Wilk* didapatkan dari data kelompok setelah perlakuan yang telah ditransformasi dengan nilai  $p = 0,184$  ( $p > 0,05$ ) yang menyatakan bahwa distribusi data normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Test of Homogeneity of Variance* pada kelompok setelah perlakuan dengan nilai  $p = 0,179$  ( $p > 0,05$ ) yang menyatakan bahwa varian data homogen. Uji *One Way Anova* pada kelompok setelah perlakuan dengan nilai  $p = 0,0000$  ( $p < 0,05$ ) yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok.

### **Pembahasan**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui ada atau tidaknya efek analgetik infusa batang brotowali (*Tinospora crispa (L.) miers*) serta efektivitasnya dalam menurunkan rasa nyeri. Penelitian dilakukan dengan menggunakan lima kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari enam mencit. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif yaitu mencit diberi aquades secara peroral, kelompok 2 sebagai kontrol positif yaitu mencit diberi ibuprofen secara peroral, kelompok 3 sebagai kelompok dosis 1 yaitu mencit diberi perlakuan infusa batang brotowali (*Tinosporacrispa (L.) miers*) dengan kadar 7,8%, kelompok 4 sebagai kelompok dosis 2 yaitu mencit diberi perlakuan infusa batang brotowali (*Tinosporacrispa (L.) miers*) dengan kadar 11,2%, kelompok 5 sebagai kelompok dosis 3 yaitu mencit diberi perlakuan infusa batang brotowali (*Tinosporacrispa (L.) miers*) dengan kadar 13%.

Untuk mengetahui efektivitas efek analgetik infusa batang brotowali (*Tinosporacrispa (L.) miers*), peneliti menggunakan metode *hotplate*. Rangsang panas yang dihasilkan *hotplate* akan menimbulkan rasa nyeri jika melampaui suatu nilai ambang nyeri sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan dengan pembebasan mediator nyeri. Mediator nyeri inilah yang menyebabkan terangsangnya reseptor nyeri. Nilai ambang nyeri tiap mencit berbeda-beda sesuai dengan hasil penelitian pada Tabel 2 yang menunjukkan bahwa terdapat variasi

jumlah jingkatan pada setiap mencit meskipun dalam satu kelompok perlakuan yang sama. Perbedaan tersebut terjadi karena tiap mencit memiliki variasi fisik dan psikis yang berbeda seperti keadaan lambung, variasi kepekaan terhadap rangsang panas, serta adanya perangsang dan penghambat nyeri endogen.

Pengukuran rata-rata suhu *hotplate* saat pertama kali mencit menjingkat pada semua kelompok sebelum diberi perlakuan adalah sebesar 50°C. Pada suhu ini mencit diasumsikan sudah menjingkat sebagai upaya menghindari dari nyeri panas. Suhu yang didapatkan digunakan sebagai suhu *hotplate* untuk menilai jingkatan mencit pada semua kelompok perlakuan selama 5 menit.

Penilaian jumlah jingkatan mencit diatas *hotplate* pada semua kelompok perlakuan setelah diuji dengan uji *One way anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok hewan uji dengan nilai  $p < 0,05$ . Ini menunjukkan bahwa ada perbedaan efek analgetik pada semua kelompok perlakuan. Untuk mengevaluasi efek analgetik digunakan *hotplate* karena dapat meningkatkan nyeri yang ditimbulkan dari suhu panas *hotplate*. Peningkatan nyeri panas ditandai dengan mencit menjilati kakinya hingga menjingkat untuk menghindari nyeri panas tersebut. Semakin banyak jumlah jingkatan berarti nyeri yang dirasakan semakin kuat atau dengan kata lain semakin rendah efek analgetiknya. Begitu pula sebaliknya semakin sedikit jumlah jingkatan berarti nyeri yang dirasakan semakin lemah atau dengan kata lain semakin tinggi efek analgetiknya<sup>13</sup>.

Pada kelompok kontrol negatif hasil jingkatan menunjukkan adanya jumlah jingkatan yang paling tinggi dari semua kelompok, hal ini disebabkan aquades tidak memiliki efek analgetik atau bersifat netral. Jumlah jingkatan yang rendah terdapat pada kelompok positif yang diberikan ibuprofen, diikuti berturut-turut kelompok perlakuan dosis 13 %, 10,4 % dan 7,8 %.

Pada kelompok kontrol positif hasil jingkatan menunjukkan adanya jumlah jingkatan paling rendah dari semua kelompok, hal ini disebabkan oleh efek farmakodinamik ibuprofen berupa penghambatan enzim siklooksigenase pada biosintesis prostaglandin, sehingga konversi asam arakhidonat ke prostaglandin menjadi terganggu. Prostaglandin ini sendiri berperan dalam produksi nyeri dan

inflamasi, sehingga dengan adanya penghambatan tersebut dapat menurunkan rasa nyeri dan berpengaruh dengan jumlah jingkatan yang rendah<sup>14</sup>. Pemberian ibuprofen yang merupakan obat analgetik oral sebagai kontrol positif bertujuan untuk mengetahui perbedaan pengaruh ibuprofen dalam menurunkan nyeri pada mencit dibandingkan dengan infus batang brotowali (*Tinosporacrispa (L.) miers*).

Pada kelompok perlakuan dengan pemberian infusa batang brotowali (*Tinospora crispa (L.) miers*) didapatkan jumlah jingkatan yang rendah, dapat terjadikemungkinan karena batang brotowali (*Tinospora crispa (L.) miers*) mengandung flavonoid, dimana senyawa flavonoid memiliki aktivitas mirip dengan ibuprofen dengan menghambat pembentukan mediator inflamasi melalui penghambatan enzim siklooksigenase, ada juga enzim lain yang dihambat yaitu lipooksigenase dan nitroksida sintase<sup>11</sup>.

Batang brotowali (*Tinospora crispa (L.) miers*) mengandung berbagai macam senyawa diantaranya flavonoid, picoretosid, berberine, palmartine, picoretine, resin (Islam, 2014). Batang brotowali (*Tinospora crispa (L.) miers*) memiliki manfaat antara lain analgesik, antipiretik, anti-inflamasi, antikoagulan, anti-periodikum, stomatik, diuretikum<sup>13</sup>.

Pada penelitian sebelumnya oleh Sulaiman *et al* (2008) dosis batang brotowali (*Tinospora crispa (L.) miers*) yang dibutuhkan agar menurunkan jumlah jingkatan pada tikus adalah 30 mg/kg bb tikus, 100 mg/kg bb tikus, 300 mg/kg bb tikus walaupun hasilnya masih lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol positifnya.

Adapun kelemahan dari penelitian ini adalah :

1. Suhu rata-rata 30 mencit yang digunakan untuk percobaan adalah 50<sup>0</sup>C. Suhu ini didapatkan dari jingkatan awal tiap mencit yang memiliki hasil berbeda-beda. Suhu rata-rata terbukti lebih efisien dari segi waktu, tetapi kurang efektif dalam menentukan hasil jingkatan mencit pada tiap kelompok.
2. Pemberian perlakuan tiap mencit secara peroral pada tiap kelompok tidak diperhitungkan rentang waktu secara akurat selama 5 menit, sehingga onset perlakuan antar mencit saat ditaruh di atas *hotplate* lebih dari 1 jam.

3. Hasil jingkatan pada beberapa mencit kurang efektif karena mencit mengalami kelelahan untuk menjngkat dan kaki mencit rusak oleh panas, sehingga waktu untuk menilai jingkatan tidak lebih dari 5 menit. Untuk penelitian sejenis yang menggunakan *hotplate* sebaiknya digunakan waktu kurang dari 5 menit.

### **Kesimpulan**

Infusa batang Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) miers) dosis 7,8%, 10,4%, 13% memberikan efek analgetik pada Mencit putih jantan galur swiss.

### **Saran**

Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai kemampuan analgetik tanaman brotowali (*Tinospora crispa* (L.) miers) dengan menggunakan variasi dosis yang lebih banyak sehingga didapatkan dosis efektif infusa batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) miers).

### **Ucapan Terimakasih**

Dengan terselesaikannya penyusunan naskah publikasi ini, penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Rochmadina Suci Bestari, M.Sc selaku pembimbing utama yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, koreksi dan saran terhadap skripsi ini.
2. dr. Retno Sintowati, M.Sc selaku pembimbing pendamping yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, koreksi dan saran terhadap skripsi ini.
3. dr. Devi Usdiana Rosyidah, M.Sc selaku penguji yang telah menguji hasil penelitian ini dan telah banyak memberikan masukan kepada penulis.

### Daftar Pustaka

1. Guyton, C. Arthur, 2007. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Jakarta: EGC. pp. 625-7
2. Morgan G.E., Maged S.M., Michael J.M., 2006. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed. United States of America: McGraw-Hill pp.361-3
3. Soenarjo., Jatmiko H.D., 2010. Anestesiologi. Semarang: Ikatan dokter spesialis anestesi dan reanimasi :309 – 315
4. Abraham, P., 2005. Nitro-Arginine Methyl Ester, A Non-Selective Inhibitor of Nitric Oxide Synthase Reduce Ibuprofen-Induced Gastric Mucosal Injury In the Rat. *Digestive Diseases and Sciences*. 50(9): 1632-40.
5. Tudang A., Wuisan J., 2013. Uji Efek Analgesik Ekstrak Daun Picisan (*Polypodium nummulariifolium* Mett.) Pada Mencit Swiss (*Mus musculus*). *eBM*.1:779-784
6. Utami P., Puspaningtyas D.E., 2013. *The Miracle of Herbs*. Jakarta: AgroMedia Pustaka
7. Trubus info kit., 2012. *Herbal Indonesia Berkhasiat Bukti Ilmiah & Cara Racik*. Edisi 10. Depok: PT.Trubus Swadaya
8. Kresnadi B., 2003. *Khasiat dan Manfaat Brotowali*. Jakarta: Agromedia
9. Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan sosial RI, 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia(1)*. Jilid II, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Bakti Husada, pp :337-8
10. Mutiatikum D., Mariana R., Pudji L., 2004. Uji Mutagenesis dan Karakterisasi Batang Brotowali (*Tinospora Crispa* (L.) miers). *Media Litbang Kesehatan* 14(1):22-7
11. Kumar S&Pandhey.A.K., 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Hindawi*. 2013: 1-17

12. Sulaiman M.R., Zakaria Z.A., Lihan R., 2008. Antinociceptive and Anti-inflammatory Activities of *Tinospora Crispa* in Various Animal Models. *Medwells Journals*.3(3): 66-9
13. Widyaningsih, Wahyu., *et al.* 2009. Efek Antipiretik dari Fraksinasi Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora crispa L.*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Media Farmasi*. 8: 33
14. Bushra R& Nousheen A., 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of cIbuprofen. *Sindh: OMJ*