

Efek Anti Artritis Pisang Ambon (*Musa paradisiaca sapientum* L.) dan Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) terhadap *Adjuvant-Induced Arthritic* pada Tikus

Anti-arthritic effects of *Musa paradisiaca sapientum* L. and *Aloe vera* L. in adjuvant-induced arthritic rats

SRI MULYANINGSIH*, ENDANG DARMAWAN

Fakultas Farmasi, Universitas Islam Indonesia (UII), Yogyakarta 55584.

Diterima: 3 Mei 2006. Disetujui: 7 Juni 2006.

ABSTRACT

Anti-arthritic effects of *Musa paradisiaca sapientum* L. and *Aloe vera* L. on the index responses of arthritic were investigated using adjuvant-induced arthritic rats. *M. paradisiaca sapientum* and *A. vera* pulp were blended into juice then the juices were administered orally on 17-30th day. To evaluate anti-arthritic effect of the juice, an arthritic rat model was developed using Complete Freund Adjuvant on 1-16th day. In addition, the research was divided into groups (n=5) including normal control groups, positive control groups, negative control groups, 3 groups were treated by *M. paradisiaca* juice at 50, 100, 200 mg/kgBW doses and the other groups were treated by *A. vera* juices at 1, 2 and 4 mg/kgBW doses. The indexes of arthritic were determined on 17th and 31st days then analyzed using ANOVA test and t test ($p < 0.05$). The result showed that the indexes of arthritic rats were evidently decreased by either *M. sapientum* or *A. vera* juice. Moreover, indexes of arthritic to be closely restored to the normal levels through *M. paradisiaca* treatment at 50 mg/kg BW dose. In conclusion, both of juice is found to be effective in decreasing the inflammatory response and arthritic symptoms in adjuvant-induced arthritic rats.

© 2006 Jurusan Biologi FMIPA UNS Surakarta

Key words: *Musa paradisiaca sapientum* L., *Aloe vera* L., adjuvant-induced rat arthritic, indexes of arthritic.

PENDAHULUAN

Tanaman obat merupakan sumber daya biologi (*bio-resource*) utama dalam pengembangan obat herbal, *neutraceutical*, obat baru, dan *starting materials* untuk obat semi sintesis atau modern. Pengembangan obat yang berasal dari produk alam telah terbukti berhasil di masa lalu dan teknologi baru telah dikembangkan untuk memperoleh senyawa-senyawa turunan dari berbagai jenis tanaman. Pisang dan lidah buaya merupakan kekayaan hayati yang memiliki banyak manfaat, termasuk berpotensi sebagai bahan obat anti artritis.

Artritis reumatoid adalah penyakit kronis, dimana terjadi inflamasi pada persendian di dalam tubuh yang dikarakterisasi dengan munculnya rasa nyeri serta pembengkakan sendi khususnya pada jari-jari, pergelangan dan lutut (Kumar *et al.*, 1992). Proses inflamasi tidak hanya menyerang persendian dan tulang saja, tetapi juga dapat merusak organ lain di dalam tubuh. Penyakit ini dapat berkembang sangat agresif sehingga dapat menimbulkan kecacatan (Hilliquin dan Menkes, 1994). Prevalensi penyakit artritis reumatoid menyebar luas di dunia, menyerang sekitar 0,5-1% populasi. Penyakit ini merupakan suatu penyakit autoimun yang lebih banyak menyerang wanita daripada pria dengan perbandingan 3:1. Penyakit ini dapat

menyerang segala umur tetapi umumnya pada umur sekitar 40-60 tahun (Bodman dan Roitt, 1994; Markenson, 1991).

Peningkatan katabolisme pada penderita artritis reumatoid akan meningkatkan kebutuhan energi sehingga akan menurunkan berat badan. Kondisi ini dikenal dengan istilah *rheumatoid cachexia*, ditandai dengan menurunnya massa sel, serta massa dan kekuatan otot. Kondisi ini berperan penting akan timbulnya resiko komplikasi dan sering dihubungkan dengan peningkatan produksi sitokin yang berperan dalam inflamasi yaitu interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) (Roubenoff *et al.*, 1994).

Pengobatan konvensional artritis reumatoid yang sering dilakukan menggunakan DMARD's (*disease modifying anti rheumatic drugs*). Obat-obat ini memiliki khasiat antiradang kuat dan berdaya anti-erosif, artinya dapat menghentikan atau memperlambat proses kerusakan tulang rawan. Senyawa-senyawa ini biasanya dikombinasikan dengan *non steroid anti inflammation drugs* (NSAID's) untuk memperkuat efeknya. DMARD's bersifat toksik bagi darah dan ginjal (Tjay dan Rahardja, 2002) dan NSAID's dapat mengakibatkan perdarahan pada gastrointestinal. Kadang pula DMARD's menimbulkan efek samping berupa mual dan muntah, ruam, rambut rontok, kepala pusing, sariawan, dan nyeri otot (Olsen dan Stein, 2004). Akibatnya banyak penderita artritis reumatoid yang beralih ke pengobatan alternatif termasuk menggunakan suplemen makanan (*neutraceutical*). Dengan mengonsumsi diet yang seimbang makanan yang mengandung antioksidan dan mengandung banyak zat besi, kalsium, vitamin D, A, dan B serta *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) dapat mengurangi

♥ Alamat korespondensi:

Jl. Kaliurang Km 14 Yogyakarta 55584
Tel./Fax.: +62-274-896439
e-mail: nining_mae@yahoo.com

gejala artritis reumatoid dan memperbaiki kesehatan secara keseluruhan (Rennie *et al.*, 2003).

Pisang juga merupakan tanaman yang banyak tumbuh di Indonesia, pisang termasuk dalam 5 komoditas pangan selain gandum atau terigu, ubi atau singkong, ubi jalar, dan jagung. Penelitian tentang pisang yang telah terbukti secara ilmiah adalah sebagai antioksidan, anti *Helicobacter pylori* (Goel *et al.*, 2001), dan radikal *scavengers* (Herraz dan Galisteo, 2003). Dosis tepung pisang sebagai antioksidan sebesar 50 mg/kg BB tikus 2 kali sehari selama 5 hari. Penelitian lain membuktikan pisang sebagai *gastric mucosal sheeding*, antiulcer (Goel *et al.*, 2001) dan pelindung lambung dari aspirin (Lewis *et al.*, 1999). Pisang dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan kolesterol (Usha *et al.*, 1989) dan berperan sebagai penginduksi enzim tipe II quinon reduktase (Jang *et al.*, 2002).

Tanaman lain yang mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai *neutraceutical* adalah lidah buaya. Sekarang ini banyak dipasarkan produk olahan lidah buaya yang dikatakan banyak mengandung nutrisi dan baik untuk kesehatan. Sejak dulu lidah buaya sangat berguna untuk mengobati infeksi dan mengatasi masalah kulit (Shelton, 1991) dan daging lidah buaya diketahui mengandung polisakarida emolien yaitu glukomanan (Henry, 1979). Manan merupakan fraksi karbohidrat yang paling besar dalam daging lidah buaya, mempunyai polimer manosa rantai panjang yang larut dalam air berkhasiat mempercepat penyembuhan luka (Peng *et al.*, 1991). Lidah buaya dapat berperan sebagai immunomodulator, sebagai aktivator makrofag, dan memproduksi sitokin (Zhang dan Tizard, 1996) serta sebagai antineoplastik dan antiviral (Rammamoorthy *et al.*, 1996). Daging lidah buaya juga mengandung bradikinin yang bersifat antiinflamasi (Yagi *et al.*, 1982), magnesium laktat, asam salisilat serta antiprostaglandin lain yang dapat mengurangi inflamasi (Kemper dan Chiou, 1999).

Berdasarkan data penelitian sebelumnya tentang kandungan dari pisang dan lidah buaya, diduga keduanya kemungkinan mempunyai efek anti-artritis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiartritis antara pisang ambon dan lidah buaya pada tikus artritis yang diinduksi menggunakan *complete freund's adjuvant* (CFA).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan-bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah buah pisang ambon, lidah buaya, *complete freund's adjuvant* (CFA) yang mengandung *Mycobacterium butyricum*, natrium diklofenak sebagai *reference drug* antiradang (kontrol positif) dan larutan salin. Hewan uji yang dipergunakan adalah tikus jantan galur *Sprague Dawley* (SD), umur 1 bulan, berat badan 150-250 g dan diberi pakan BR2-F dan minum *ad-libitum*.

Cara kerja

Pembuatan jus pisang ambon dan jus lidah buaya

Pisang ambon yang digunakan dalam penelitian ini adalah daging buahnya, sementara bagian kulit dikupas dan dibuang. Lidah buaya yang digunakan adalah daging daunnya setelah daunnya dibuang. Daging buah pisang dan daging daun lidah buaya yang telah dipotong-potong dimasukkan ke dalam blender, ditambahkan sedikit air dan dihaluskan, lalu disimpan dalam wadah yang sesuai.

Penentuan dosis pisang ambon dan lidah buaya

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa dosis efektif pisang sebagai antioksidan adalah 50 mg/kg BB tikus (Goel *et al.*, 2001), sehingga pada penelitian ini dosis pisang yang digunakan 50, 100 dan 200 mg/kg BB. Sedangkan dosis efektif untuk lidah buaya sebagai antioksidan adalah 200 mg/kg BB. Dosis lidah buaya yang digunakan pada tikus 4 mg/kg BB, 2 mg/kg BB dan 1 mg/kg BB. Stok natrium diklofenak yang digunakan sebagai kontrol positif, yaitu 0,214 mg/ 200 g BB tikus (Anonim, 2006).

Uji *adjuvant-induced arthritic* pada tikus

Penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan acak pola searah. Sebanyak 30 ekor tikus galur SD jantan, dibagi menjadi beberapa kelompok (n=5) dan diberi makan dan minum standar *ad libitum* serta perlakuan seperti Tabel 1.

Tabel 1. Perlakuan jus pisang ambon dan lidah buaya terhadap *adjuvant-induced arthritic* pada tikus.

Kelompok (n = 5)	Perlakuan	
	Pisang ambon	Lidah Buaya
I (kontrol normal)	Tanpa perlakuan	
II (kontrol negatif)	Hari 1 diberi CFA, 17-30 diberi aquades	
III (kontrol positif)	Hari 1 diberi CFA, hari 17-30 diberi Na diklofenak	
IV (perlakuan I)	Hari 1 diberi CFA, hari 17-30 diberi 50 mg/kg BB	Hari 1 diberi CFA, hari 17-30 diberi 1 mg/kg BB
V (perlakuan II)	Hari 1 diberi CFA, hari 17-30 diberi 100 mg/kgBB	Hari 1 diberi CFA, hari 17-30 diberi 2 mg/kgBB
VI (perlakuan III)	Hari 1diberi CFA, hari 17-30 diberi 200 mg/kg BB	Hari 1 diberi CFA, hari 17-30 diberi 4 mg/kg BB

Tikus diinduksi dengan CFA pada hari ke-1 dan dibiarkan sampai dengan hari ke-16. Masing-masing tikus disuntik CFA pada paha kanannya sebanyak 0,1 mL dengan kondisi dibiis (Anderson, 1970). Sebagai kontrol normal tikus disuntik dengan 0,1 mL larutan salin. Setelah hari ke-17 sampai hari ke-30 tikus diberi perlakuan seperti tabel 1. Pada hari ke-17 dan ke-31 ditetapkan indeks artritis seperti pada Tabel 2 (Smit, 2000).

Tabel 2. Parameter pengamatan indeks artritis (Smit, 2000).

No	Gejala artritis yang nampak pada tikus	Skor
1.	Bengkak dan merah pada 1 jari kaki	0,25
2.	Bengkak dan merah sedikitnya 2 jari kaki	0,50
3.	Bengkak pada telapak kaki	0,75
4.	Bengkak dan merah pada jari kaki dan perubahan bentuk pada telapak kaki	1,00
5.	Bengkak dan merah pada jari kaki dan telapak kaki	1,25
6.	Bengkak dan merah pada jari kaki dan sedikit bengkak pada sebagian telapak dan pergelangan kaki	1,50
7.	Bengkak dan merah pada jari dan telapak kaki serta bengkak pada seluruh telapak dan pergelangan kaki	1,75
8.	Bengkak dan merah pada jari kaki, telapak dan pergelangan kaki	2,00

Analisis hasil

Setelah masing-masing tikus dari tiap kelompok diamati indeks skala terjadinya artritis, maka dibuat persentase tikus yang mengalami indeks artritis terhadap kontrol normal. Hasil pengamatan dari persentase indeks artritis yang didapatkan untuk tiap kelompok kemudian dibandingkan dengan menggunakan Analisis statistika ANOVA satu arah ($p < 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji t ($p < 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pisang ambon dan lidah buaya yang digunakan dalam penelitian ini diberikan dalam bentuk jus karena menurut Utami (2004), jus buah dan sayuran serta jenis makanan lainnya lebih mudah diserap dan dicerna oleh tubuh daripada makanan padat, baik mentah maupun dimasak. Setelah dibuat jus akan diperoleh butiran-butiran halus, dinding selulosa buah dan sayuran terbuka, sehingga serat yang hilang relatif sedikit.

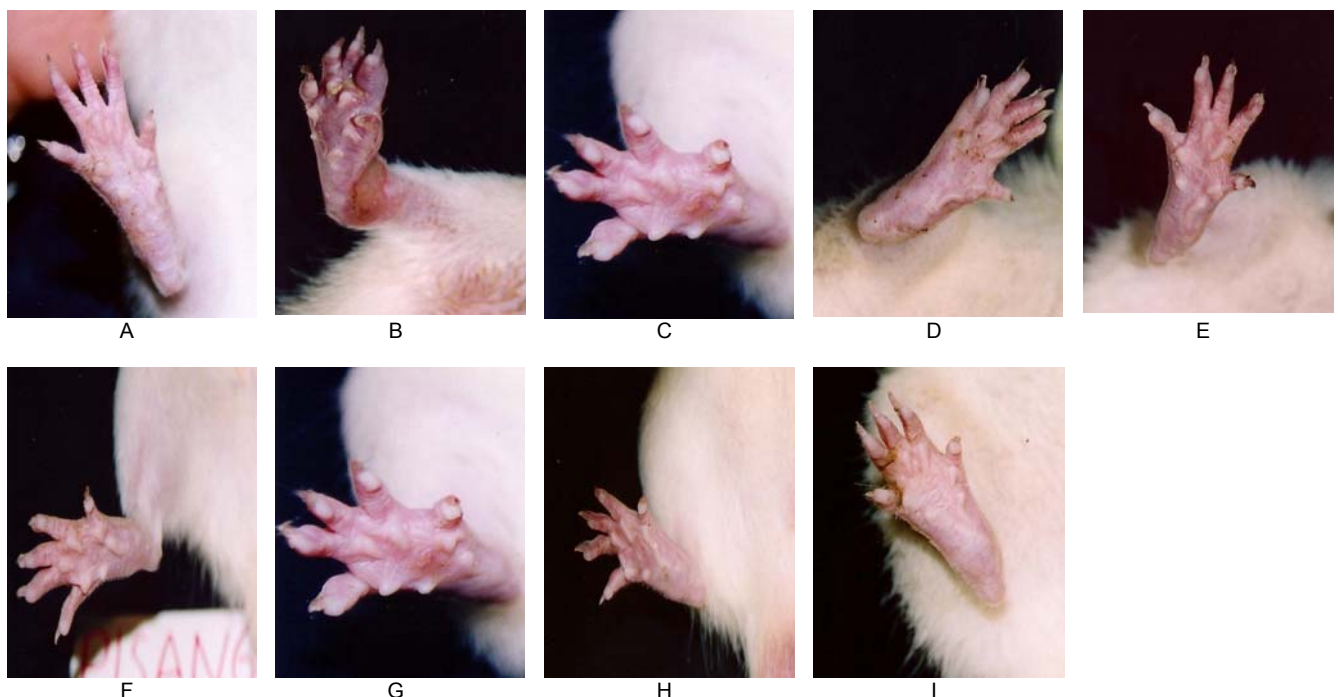
Complete freund's adjuvant (CFA) penginduksi artritis dengan hewan uji tikus telah sangat luas digunakan sebagai model laboratorium dalam berbagai kasus nyeri artritis (Nagakura *et al.*, 2003). Skala yang digunakan untuk mengukur tingkat keparahan terjadinya suatu artritis reumatoid atau suatu skala yang digunakan untuk mengetahui apakah tikus menderita artritis reumatoid atau tidak, dilihat dari gejala-gejala yang timbul dinyatakan sebagai indeks artritis. Tikus dapat dikatakan artritis reumatoid jika indeks yang terjadi ≥ 1 dan biasanya ditandai dengan bengkak, kemerahan, serta perubahan bentuk pada jari dan telapak kaki (Smit, 2000). Semakin tinggi persentase indeks artritis, maka artritis yang terjadi akan semakin parah dan apabila persentase artritis semakin rendah maka artritis yang terjadi tidak parah. Pada hari ke-1 sampai hari ke-16, tikus diinduksi dengan CFA dan belum mendapatkan perlakuan dengan tujuan membuat tikus menjadi artritis yang ditandai dengan indeks artritis ≥ 1 . Persentase indeks artritis dihitung pada hari ke-17 dan pada hari ke-31 (Smit, 2000).

Pada Tabel 3, setelah tikus diinduksi dengan CFA pada hari ke-1 dan dibiarkan sampai hari ke-16, terlihat bahwa 100% semua kelompok telah mengalami artritis. Pada kelompok normal mempunyai persentase indeks artritis 0, karena kelompok tersebut tidak diinduksi dengan CFA sehingga tidak terjadi artritis. Kontrol normal digunakan

sebagai pembanding untuk melihat tingkat keparahan terjadinya artritis pada kelompok perlakuan.

Pada hari ke-31 seperti ditunjukkan pada Tabel 4, tikus yang telah mengalami artritis menunjukkan persentase indeks artritis yang bervariasi karena telah mengalami perlakuan pengobatan. Gambar tikus *adjuvant induced arthritic* yang tidak diberi perlakuan dan diberi jus pisang ambon dan lidah buaya diperlihatkan pada Gambar 1. Pemberian jus pisang ambon dan jus lidah buaya menurunkan gejala artritis seperti halnya pada kelompok kontrol positif. Pada Gambar 1, bengkak dan kemerahan akibat radang yang muncul pada kaki tikus sangat berkurang dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hasil ini menunjukkan respon radang/inflamasi yang muncul berkurang dengan pemberian perlakuan jus pisang ambon dan lidah buaya. Pada kelompok kontrol negatif yang tidak mendapat perlakuan, indeks artritisnya tinggi dan ini menunjukkan bahwa artritis yang terjadi semakin parah ditandai dengan munculnya bengkak dan merah yang menyerang seluruh kaki tikus.

Uji statistik menunjukkan bahwa antara kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan jus pisang 50, 100 dan 200 mg/kg BB menunjukkan perbedaan secara bermakna ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif. Data ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan jus pisang ambon dan natrium diklofenak dapat menurunkan indeks artritis secara signifikan daripada yang tidak mendapatkan pengobatan. Efek natrium diklofenak dalam menurunkan indeks artritis tidak memberikan perbedaan yang signifikan dengan efek yang ditimbulkan oleh jus pisang dosis 100 dan 200 mg/kg BB. Jika dibandingkan di antara ketiga dosis jus pisang ambon tersebut, jus pisang ambon dosis 50 mg/kg BB memberikan efek anti-arthritis yang paling besar ditandai dengan rendahnya persentase indeks artritis pada tikus. Hal ini mengindikasikan efek anti-arthritis jus pisang 50 mg/kg BB lebih besar dibandingkan dengan efek natrium diklofenak yang telah diketahui bersifat antiinflamasi.



Gambar 1. Adjuvant-induced arthritis pada tikus. A. Kontrol normal, B. Kontrol negatif, C. Kontrol positif, D-F. Perlakuan jus pisang ambon berturut-turut 50, 100, 200 mg/kg BB, G-I. Perlakuan jus lidah buaya berturut-turut 1, 2, 4 mg/kg BB.

Tabel 3. Persentase (%) indeks artritis hari ke-17.

Pisang ambon		Lidah buaya	
Kelompok (n=5)	% Indeks artritis ≥ 1 hari ke-31 ($\bar{X} \pm SE$)	Kelompok (n=5)	% Indeks artritis ≥ 1 hari ke-31 ($\bar{X} \pm SE$)
Kontrol normal	0,00 \pm 0,00 _{a,b}	Normal	0,00 \pm 0,00 _{a,b}
Kontrol positif	100,00 \pm 0,00 _{a,c}	Positif	100,00 \pm 0,00 _{a,c}
Kontrol negatif	100,00 \pm 0,00 _{b,c}	Negatif	100,00 \pm 0,00 _{b,c}
50 mg/kg BB	100,00 \pm 0,00 _{a,c}	1 mg/kg BB	100,00 \pm 0,00 _{a,c}
100 mg/kg BB	100,00 \pm 0,00 _{a,c}	2 mg/kg BB	100,00 \pm 0,00 _{a,c}
200 mg/kg BB	100,00 \pm 0,00 _{a,c}	4 mg/kg BB	100,00 \pm 0,00 _{a,c}

a: berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$)b: berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$)c: berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$)

Tabel 4. Persentase (%) dari indeks artritis hari ke-31.

Pisang ambon		Lidah buaya	
Kelompok (n=5)	% Indeks artritis ≥ 1 hari ke-31 ($\bar{X} \pm SE$)	Kelompok (n=5)	% Indeks artritis ≥ 1 hari ke-31 ($\bar{X} \pm SE$)
Kontrol normal	0,00 \pm 0,00 _{a,b}	Normal	0,00 \pm 0,00 _{a,b}
Kontrol positif	40,00 \pm 6,12 _{a,c}	Positif	40,00 \pm 6,12 _{a,c}
Kontrol negatif	90,00 \pm 10,00 _{b,c}	Negatif	90,00 \pm 10,00 _{b,c}
50 mg/kg BB	5,00 \pm 5,00 _{a,b,c}	1 mg/kg BB	50,00 \pm 0,00 _{a,c}
100 mg/kg BB	40,00 \pm 6,12 _{a,c}	2 mg/kg BB	50,00 \pm 0,00 _{a,c}
200 mg/kg BB	25,00 \pm 0,00 _{a,c}	4 mg/kg BB	52,00 \pm 2,00 _{a,c}

a: berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$)b: berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$)c: berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$)

Tabel 4 juga menunjukkan persentase indeks artritis dari kelompok kontrol positif serta kelompok perlakuan jus lidah buaya 1, 2 dan 4 mg/kg BB mengalami penurunan. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif, persentase indeks artritis semakin meningkat dan ini menunjukkan bahwa artritis yang terjadi semakin parah. Jus lidah buaya pada dosis 1 dan 2 mg/kg BB memberikan efek penurunan persentase indeks artritis sebesar 50%. Jus lidah buaya dosis 4 mg/kg BB memberikan efek penurunan indeks artritis yang paling besar dibanding dua dosis yang lainnya meskipun tidak berbeda signifikan secara statistik. Efek yang ditimbulkan oleh jus lidah buaya 1, 2 dan 4 mg/kg BB tidak berbeda signifikan dengan natrium diklofenak. Data ini mengindikasikan efek anti-artritis dari jus lidah buaya setara dengan efek dari natrium diklofenak. Terjadinya penurunan indeks artritis akibat pengobatan dapat terjadi melalui: (i) pengurangan volume udem yang menyebabkan penurunan tekanan hidrostatik dalam pembuluh darah sehingga mengurangi jumlah air yang ditarik jaringan, (ii) kemerahan/eritema, hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan aliran darah dan permeabilitas kapiler pembuluh darah.

Efek anti-artritis pisang ambon berkaitan dengan kandungan polisakarida pisang ambon yang mudah larut dalam air sehingga sangat membantu dalam perbaikan rawan sendi karena rawan sendi terdiri dari jaringan yang mengandung banyak air (65-80%), terutama dalam bentuk gel kolagen atau proteoglikan (Moehadsjah dkk., 1996). Proteoglikan tersusun atas glycosaminoglycan yang merupakan gabungan antara protein dan karbohidrat yang berfungsi sebagai pelumas sendi saat bergerak. Selain itu pisang telah dibuktikan sebagai antioksidan dan radikal scavengers (Goel et al., 2001; Herraiz dan Galisteo, 2003) sehingga dapat menekan timbulnya reaksi inflamasi. Pisang ambon mengandung juga lemak, protein, kalsium, fosfor, besi, vitamin A, B, C, dan mineral-mineral yaitu Na, Mn, Fe, S, Mg, P, Cl, dan I (Rismunandar, 1989). Menurut Rennie et al. (2003) senyawa-senyawa ini sangat baik untuk

mengurangi *rheumatoid chachexia* yang biasanya terjadi pada artritis reumatoid.

Efek anti-artritis lidah buaya dapat dihubungkan dengan kandungan senyawa polisakarida glukomanan dan acemannan yang berkhasiat antiinflamasi, sehingga dapat menurunkan radang akibat artritis reumatoid. Acemannan dapat meningkatkan kerja makrofag untuk memproduksi IL-1, IL-6, TNF- α , dan gamma interferon (INF- γ) (Zhang dan Tizard, 1996; Marshall dan Druck, 1993). Ekstrak lidah buaya juga telah diketahui menghambat produksi prostaglandin dan tromboksan dari asam arakhidonat, sehingga mengurangi inflamasi (Robson et al., 1982; Cera et al., 1980; Vasques et al., 1996). Kandungan lainnya adalah *carboxypeptide*, magnesium, seng, kalsium, glukosa, γ -linolenic acid (GLA), vitamin A, C, E, lignin, saponin, sterol, dan asam amino (Afzal dan Ali, 1991). Senyawa-senyawa ini dapat memperbaiki metabolisme sehingga dapat memperbaiki gejala artritis (Rennie et al., 2003).

KESIMPULAN

Pemberian jus pisang ambon dan lidah buaya dapat menurunkan indeks artritis pada *adjuvant-induced arthritic* pada tikus. Dosis efektif jus pisang ambon adalah 50 mg/kg BB tikus, sementara jus lidah buaya adalah 1 mg/kg BB tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Afzal, M., and M. Ali. 1991. Identification of some prostanoids in *Aloe vera* extracts. *Planta Medica* 57: 38-40.
- Anderson, A.J. 1970. Lysosomal enzyme activity in rats with adjuvant induced arthritis. *Annual Rheumatic Diseases* 29(3): 307-313.
- Anonim. 2006. *Sodium Diclophenac*. www.drugs.com/PDR/Voltaren_Ophthalmic_Steril.html (8 Maret 2006).
- Bodman, K.B. and I.M. Roitt. 1994. The pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Fundamental and Clinical Rheumatism* 2: 73-81.
- Cera, L., J. Heggors, and M. Robson. 1980. The therapeutic effect of *Aloe vera* cream (dermaid aloe) in thermal injuries: two case reports. *Journal of the American Animal Hospital Association* 16: 768.
- Goel, R.K., K. Sairam, and C.V. Rao. 2001. Role of gastric antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* activities in antilcerogenic activity of plantain banana (*Musa sapientum* var. *paradisica*). *Indian Journal of Experimental Biology* 39 (7): 719-722.
- Henry, R. 1979. An Update review of aloe vera. *Cosmetica Toiletis* 94: 42-50.
- Herraiz, T., and J. Galisteo. 2003. Tetrahydro-beta-carboline alkaloids occur in fruits and fruit juices. Activity as antioxidants and radical scavengers. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 24: 7156-7161.
- Hilliain, P., and C.J. Menkes. 1994. Rheumatoid arthritis evaluation and management: early and late disease. In: Dieppe, P.M. and J.H. Klippe, (eds). *Rheumatology*. London: Mosby Year Book Ltd.
- Jang, D.S., E.J. Park, M.E. Hawthorne, J.S. Vigo, J.G. Graham, F. Cabieses, B.D. Santarsiero, A.D. Mesecar, H.H. Fong, R.G. Mehta, J.M. Pezzuto, and A.D. Kinghorn. 2002. Constituents of *Musa paradisica* cultivar with the potential to induce the phase II enzyme, quinone reductase. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 50 (22): 6330-6334.
- Kemper, K., and V. Chiou. 1999. *Aloe vera*. www.mcp.edu/herbal/default.htm (1 Oktober 2005).
- Kumar, V., R.S. Cotran, and S.L. Robbins. 1992. Disorders of the immune system: Rheumatoid arthritis. *Basic Pathology*. 5th edition. London: W.B. Saunders & Co.
- Lewis, D.A., W.N. Fields, and G.P. Shaw. 1999. A natural flavonoid present in unripe plantain banana pulp (*Musa sapientum* L. var. *paradisica*) protects the gastric mucosa from aspirin-induced erosions. *Journal of Ethnopharmacology* 65 (3): 283.
- Markenson, J.A. 1991. Worldwide trends in the socio-economic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. *Seminars Arthritis Rheumatism* 21 (Suppl.): 4-12.
- Marshall, G., and J. Druck. 1993. In vitro stimulation of NK activity by acemannan (ACM). *Journal of Immunology* 150: 1381.
- Moehadsjah, O.K., S. Wongso, A.R. Nasution, H.M. Adnan, H. Isbagio, H.A.S. Tambunan, Z. Albar, R. Daud, B. Setiyohadi, Y.I. Kasjmir, R. Pramudyo, Soenarto, G.H. Santoso, Z. Effendi, H. Kalim, T.R. Putra,

- dan E. Tehupeiory. 1996. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Edisi ketiga. Jakarta: Penerbit Balai Penerbit FKUI.
- Nagakura, Y., M. Okada, A. Kohara, T. Kiso, T. Toya, A. Iwai, F. Wanibuchi, and T. Yamaguchi. 2003. Allodynia and hyperalgesia in adjuvant-induced arthritis rats: Time Course of Progression and Efficacy of Analgesics. *Journal of Pet* 306: 490-497.
- Olsen, N.S., and C.M.S. Stein. 2004. New drugs for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 350: 21.
- Peng, S.Y., J. Norman, G. Curtin, D. Corrier, H.R. McDaniel, and D. Busbee. 1991. Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator, Acemannan. *Molecular Biotherapeutics* 3: 9-87.
- Ramamoorthy, L., M.C. Kemp, and I.R. Tizard. 1996. Acemannan, a beta-(1,4)-acetylated mannan, induces nitric oxide production in macrophage cell line RAW 264.7. *Molecular Pharmacology* 50: 78-84.
- Rennie, K.L., Hughes, R. Lang, and S.A. Jebb. 2003. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 16: 97-109.
- Rismunandar. 1989. *Bertanam Pisang*. Bandung: Departemen Pendidikan dan Kebudayaan RI.
- Robson, M., J. Heggors, and W. Hagstrom. 1982. Myth, magic, witchcraft, or fact? *Aloe vera* revisited. *Journal of Burn Care Rehabilitation* 3: 157-62.
- Roubenoff, R., R.A. Roubenoff and J.G. Cannon. 1994. Rheumatoid cachexia: cytokine driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *Journal of Clinical Investigation* 93: 2379-2386.
- Shelton, R.M. 1991. **Aloe vera**: Its chemical and therapeutic properties. *International Journal of Dermatology* 30: 679-683.
- Smit, F. 2000. **Picrorhiza scrophulariiflora** from Traditional Use to Immunomodulatory. [Dissertation]. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht.
- Tjay, T.H. dan K. Rahardja. 2002. *Obat-Obat Penting. Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Jakarta: Penerbit PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- Usha, V., P.L. Vijayammal, and P.A. Kurup. 1989. Effect of dietary fiber from banana (**Musa paradisiaca**) on metabolism of carbohydrates in rats fed cholesterol free diet. *Indian Journal of Experimental Biology* 27 (5): 445-449.
- Utami, P. 2004. *Terapi Jus untuk Rematik dan Asam Urat*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Vazquez, B., G. Avila, D. Segura, and B. Escalante. 1996. Antiinflammatory activity of extracts from **Aloe vera** gel *Journal of Ethnopharmacology* 55: 69-75.
- Yagi, A., N. Harada, H. Yamada, and S.I.N. Iwadare. 1982. Antibradykinin active material in Aloe saponaria. *Journal of Pharmaceutical Science* 71: 1172-1174.
- Zhang, L., and I.R. Tizard. 1996. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from **Aloe vera** gel. *Immunopharmacology* 35: 119-28.