

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JATI  
BELANDA (*Guazuma ulmifolia Lam*) TERHADAP  
KADAR CRP PADA TIKUS WISTAR  
MODEL KONTUSIO PULMONUM**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked.)



Oleh:

**Aufa Muhammad Nadhif**

04011281621159

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2019**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JATI**  
**BELANDA(Guazuma ulmifolia Lam) TERHADAP KADAR CRP**  
**PADA TIKUS WISTAR MODEL KONTUSIO PULMONUM**

Oleh:  
**Aufa Muhammad Nadhif**  
**040111281621159**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana  
**Kedokteran**

Palembang, 20 Desember 2019  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

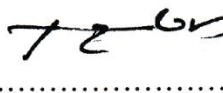
**Pembimbing I**

**Prof. DR. dr. H.M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK**  
**NIP. 195209301982011001**



**Pembimbing II**

**dr. Theodorus, M.Med.Sc**  
**NIP. 196009151989031005**



**Penguji I**

**DR. dr. Mgs. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed**  
**NIP. 196609291996011001**



**Penguji II**

**dr. Subandrate, M.Biomed**  
**NIP. 198405162012121006**



**Mengetahui,**

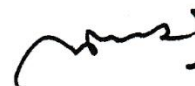
**Ketua Program Studi**

**Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M. Kes**  
**NIP. 1978 0227 2010122001**

**Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes**  
**NIP. 197207172008012007**

**LEMBAR PERNYATAAN**

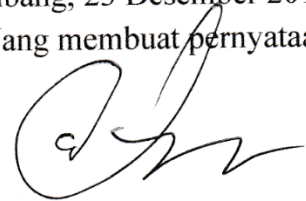
Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 23 Desember 2019

Yang membuat pernyataan



Afa Muhammad Nadhif

Mengetahui,

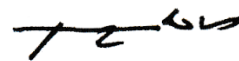
Pembimbing I



Prof. DR. dr. H.M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK

NIP. 195209301982011001

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.Med.Sc

NIP. 196009151989031005

## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JATI BELANDA (*Guazuma ulmifolia Lam*) TERHADAP KADAR CRP PADA TIKUS WISTAR MODEL KONTUSIO PULMONUM

(Aufa Muhammad Nadhif, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Desember  
2019, 60 halaman)

**Pendahuluan:** Daun Jati Belanda merupakan tanaman dengan kandungan flavonoid dan fenol yang cukup tinggi. Kedua kandungan zat tersebut dapat memberikan efek antioksidan yang baik untuk proses pengobatan kontusio pulmonum. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun jati Belanda terhadap kadar CRP pada tikus wistar model kontusio pulmonum.

**Metode:** Penelitian dilakukan secara in vivo. Hewan uji tikus jantan galur Wistar (n=25) dibagi menjadi lima kelompok yang tiap kelompok terdiri dari lima tikus. Tikus diinduksi kontusio pulmonum dengan cara dijatuhkan beban dari ketinggian tertentu, setelah itu diambil darahnya untuk diperiksa kadar CRP sebelum perlakuan. Tikus diberi perlakuan sesuai dengan kelompok selama 48 jam, lalu diambil darahnya untuk diperiksa kadar CRP sebelum perlakuan menggunakan ELISA. Data di analisis menggunakan SPSS versi 25.

**Hasil:** Pemberian ekstrak daun jati belanda menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan kadar CRP pada semua kelompok dibandingkan dengan kelompok kontrol.

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia Lam*) efektif menurunkan kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.

**Kata kunci:** Ekstrak daun jati belanda, kadar CRP, kontusio pulmonum

Pembimbing I



Prof. DR. dr. H.M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK  
NIP.195209301982011001

Mengetahui,

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.Med.Sc  
NIP. 196009151989031005

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



Dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 198790227201012201

## ABSTRACT

### THE EFFICACY OF *Guazuma ulmifolia Lam* LEAF EXTRACT ON CRP LEVELS IN RAT WITH PULMONARY CONTUSION

(Aufa Muhammad Nadhif, Faculty of Medicine Sriwijaya University, December 2019, 60 pages)

**Introduction:** *Guazuma ulmifolia Lam* is a plant with high flavonoid and phenol content. Both of these substances can provide antioxidant effects that are good for the treatment of pulmonary contusions. The aim of the study was to determine the efficacy of *Guazuma ulmifolia Lam* leaves extract on CRP levels in wistar rats in pulmonary contusion models.

**Methods:** In vivo study, pre-post test only has been done in Animal House Faculty of Medicine Sriwijaya University in the period from April to May 2019. There were 25 male Wistar strain rats and divided into five groups, each group consisting of five mice. Mice are induced pulmonary contusions by dropping a load from a certain height. after that, rat blood was taken to be examined for pre-treatment CRP levels. Rats were treated according to the group for 48 hours, then their blood was taken to be examined for post-treatment CRP levels with ELISA. Data was analyzed using SPSS version 25. The rats weight and crp levels are homogen.

**Result:** *Guazuma ulmifolia Lam* leaves extract showed significant results in reducing CRP levels in all groups compared with the control group..

**Conclusion:** The administration of the *Guazuma ulmifolia Lam* leaves extract (*Guazuma ulmifolia Lamk*) in rats with pulmonary contusions can reduce serum CRP levels.

**Keywords:** *Guazuma ulmifolia Lam leaf* extract, CRP levels, pulmonary contusion

Pembimbing I



Prof. DR. dr. H.M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK  
NIP.195209301982011001

Mengetahui,

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.Med.Sc  
NIP. 196009151989031005

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



Dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 198790227201012201

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT atas berkat dan kasih-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan laporan skripsi dengan judul dengan baik dan tepat pada waktunya. Penulis hendak mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan dan doa dalam proses penelitan maupun penyusunan laporan skripsi ini

1. Orang tua penulis, yakni (alm) Abdullah Afan dan Athy Nurul Hikmah beserta saudara dan segenap keluarga yang senantiasa memberikan dukungan moral dan doa.
2. Dosen pembimbing penulis yakni Prof. DR. dr. H.M.T. Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK dan dr. Theodorus, MMedSc yang senantiasa meluangkan waktu dan kesabaran dalam memberikan saran yang mendukung penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan laporan skripsi.
3. Dosen penguji penulis yakni Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed dan dr. Subandrate, M.Biomed yang juga telah senantiasa meluangkan waktu untuk memberikan saran kepada penulis demi kelancaran penelitian ini.
4. Rekan seperjuangan dari PKM 2019: Bella, Wahyu, Anny, Iqbal, Kak Galang dan Kak Naufal serta teman-teman angkatan 2016 yang telah memberikan bantuan dan dukungan moral kepada penulis.
5. dr. Nia, Pak Parman, Ibu Lala dan Ibu Mahesa atas bantuan dan sarannya dalam proses pengambilan data penelitian.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat umumnya untuk orang banyak dan demi pengembangan ilmu pengetahuan. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, untuk itulah dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun bagi perbaikan untuk penulisan karya lainnya

Palembang, Desember 2019

Aufa Muhammad Nadhif

## DAFTAR SINGKATAN

ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BiPAP	: <i>Bi-Level Positive Airway</i>
CMC	: <i>Carboxymethyl Cellulose</i>
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MIP-2	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-2</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
PEEP	: <i>Positive End-Expiratory Pressure</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2.Rumusan Masalah.....	3
1.3.Tujuan Penelitian.....	3
1.4.Hipotesis.....	3
1.5.Manfaat Penelitian.....	4
BAB II.....	5
2.1.Kontusio Pulmonum.....	5
2.2.Tanaman Jati Belanda ( <i>Guazuma ulmifolia Lamk.</i> ).....	9
2.3.C-Reactive Protein.....	13
2.4.Tikus Laboratorium.....	15
2.5.Metilprednisolon.....	18



2.6.Kerangka Teori.....	18
2.7.Kerangka Konsep.....	20
BAB III .....	21
3.1.Jenis penelitian .....	21
3.2.Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
3.3.Populasi dan Sampel .....	21
3.4.Variabel Penelitian .....	22
3.5.Definisi Operasional.....	22
3.6.Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data .....	23
3.7.Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	29
3.8.Kerangka Operasional.....	31
BAB IV .....	32
4.1.Hasil Penelitian .....	32
4.2.Pembahasan.....	36
BAB V.....	42
5.1.Kesimpulan .....	42
5.2.Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA .....	43
LAMPIRAN.....	49
BIODATA.....	70

## DAFTAR TABEL

Tabel 1: Kandungan metabolit sekunder pada daun jati belanda.....	11
Tabel 2: Komposisi fenolik dan flavonoid dalam daun jati belanda.....	12
Tabel 3: Definisi Operasional .....	23
Tabel 4. Hasil Ekstraksi Daun Jati Belanda.....	32
Tabel 5. Uji Homogenitas Berat Badan .....	32
Tabel 6. Uji Homogentias Kadar CRP Sebelum Perlakuan.....	33
Tabel 7. Uji Normalitas Kadar CRP Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....	33
Tabel 8. Perbedaan Efektivitas dalam Kelompok .....	34
Tabel 9. Efektivitas antar Kelompok .....	35
Tabel 10. Uji Kesesuaian Dosis .....	36

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 :Skema proses inflamasi dan perubahan permeabilitas pasca kontusio pulmonum .....	7
Gambar 2: Daun Guazuma ulmifolia Lamk.....	10
Gambar 3:Sintesis C-Reactive Protein.....	15
Gambar 4: Anatomi paru-paru tikus. ....	17
Gambar 5: Kerangka Teori.....	19
Gambar 6 : Kerangka Konsep .....	20
Gambar 7: Skema platform untuk membuat kondisi kontusio pulmonum .....	25
Gambar 8: Kerangka Operasional.....	31

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumen Surat-Menyurat Penelitian.....	49
Lampiran 2. Data Hasil Penelitian .....	53
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	54
Lampiran 4. Analisis Data SPSS.....	55
Lampiran 5. Surat Persetujuan Sidang Skripsi.....	63
Lampiran 6. Surat Persetujuan Revisi Skripsi.....	64
Lampiran 7. Draft Artikel .....	63

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kehidupan manusia erat kaitannya dengan mobilitas masif di masa kini. Tingginya mobilitas manusia sejalan dengan peningkatan penggunaan kendaraan, yaitu sebesar 16% pada tahun 2010-2013 (World Health Organization, 2015). Pemakaian kendaraan yang tinggi untuk menyokong keperluan manusia juga berkaitan erat dengan peningkatan angka kecelakaan lalu lintas. Kecelakaan lalu lintas erat kaitannya dengan kejadian trauma pada dada (trauma toraks). Di antara pasien yang mengalami trauma toraks, sekitar 50% akan mengalami cedera pada dinding dada terdiri dari 10% kasus minor, 35% kasus utama, dan 5% *flail chest injury*. Cedera dinding dada tidak selalu menunjukkan tanda klinis yang jelas dan sering dengan mudah saja diabaikan selama evaluasi awal (Eckstein & Handerson, 2014).

Kontusio pulmonum merupakan kondisi yang erat kaitannya dengan kecelakaan lalu lintas. Penyebab yang mendasari biasanya adalah gaya deselerasi secara tiba-tiba pada tubuh, sementara dada bertabrakan dengan benda tetap yang tidak bergerak. Dalam kehidupan sehari-hari, hal ini biasanya terjadi selama kecelakaan lalu lintas di sekitar 70% pasien kontusio pulmonum (Rendeki & Molnár, 2019). Kejadian ini dikaitkan dengan kerusakan pada kapiler alveolus yang merusak struktur di dalam paru dengan akumulasi cairan darah di dalamnya. Berbagai komplikasi dapat ditimbulkan oleh kondisi ini, antara lain *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), pneumonia serta disfungsi pernafasan jangka panjang yang dikaitkan dengan angka kematian sebesar 10-25% (Ganie et al., 2013). Luka memar pada manusia dan hewan menghasilkan respons inflamasi pada parenkim paru. Perubahan imunologis lokal dan sistemik dikenal sebagai faktor penting dari respons inflamasi progresif dan aktivasi inflamasi sistemik, dapat menyebabkan kegagalan pernapasan akut (Abdoulhossein et al., 2018).

Proses inflamasi akut yang terjadi dapat menyebabkan peningkatan protein inflamasi fase akut, salah satunya adalah *C-Reactive Protein (CRP)*.

CRP adalah protein reaktan fase akut yang terutama diinduksi oleh aksi IL-6 pada gen yang bertanggung jawab untuk transkripsi CRP selama fase akut dari proses inflamasi/infeksi. CRP memberikan peran penting dalam proses inflamasi termasuk pada jalur komplemen, apoptosis, fagositosis, pelepasan nitrat oksida (NO), dan produksi sitokin, terutama interleukin-6 dan TNF- $\alpha$ . Level CRP akan cepat turun yaitu sekitar tiga sampai tujuh hari setelah resolusi inflamasi pada jaringan (Sproston & Ashworth, 2018).

Kontusio pulmonum merupakan kondisi gawat darurat yang memerlukan penanganan khusus. Walaupun demikian, hingga saat ini belum terdapat obat khusus dalam menghadapi kondisi ini. Terapi yang diberikan pun sifatnya hanya suportif seperti ventilasi dan terapi cairan untuk menyokong kehidupan penderita (Ganie et al., 2013). Penggunaan antiinflamasi seperti steroid dapat menurunkan tingkat mortalitas dengan mekanisme penghambatan gen yang memproduksi sitokin proinflamasi pada jalur NF- $\kappa$ B (Svennevig, Vaage, Geiran, & Birkeland, 1984).

Akhir-akhir ini pengobatan fitofarmaka berbasis tumbuhan atau yang lebih dikenal dengan sebutan herbal telah menjadi pilihan terapi masa kini. Salah satu bahan yang dapat membantu mempercepat pengobatan inflamasi pada kontusio pulmonum adalah daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.). Selama ini, daun jati belanda sering di pakai masyarakat berbagai negara terutama Indonesia untuk masalah pencernaan dan penyakit lainnya (Morais et al., 2017).

Potensi tanaman jati Belanda sebagai pengobatan inflamasi pada kontusio pulmonum didasarkan data bahwa tanaman ini memiliki kandungan senyawa aktif berupa flavonoid dan asam fenolik pada daunnya. Berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia (2008) ekstrak daun *Guazuma ulmifolia* Lamk. mengandung flavonoid tidak kurang dari 3.20% dihitung sebagai kuersetin. Flavonoid telah diketahui memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan melalui berbagai mekanisme molekuler (Serafini, Peluso, & Raguzzini, 2010). Flavonoid juga memiliki peran sebagai anti-inflamasi melalui mekanisme blokade jalur NF- $\kappa$ B yang berperan

dalam produksi berbagai mediator inflamasi (Arulselvan et al., 2016). Belum ada penelitian yang secara langsung meneliti hubungan antara efek ekstrak daun jati belanda terhadap kadar CRP. Penelitian ini akan menguji pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda terhadap kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak daun jati belanda efektif menurunkan kadar CRP pada tikus wistar model kontusio pulmonum?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efikasi pemberian ekstrak daun jati Belanda terhadap kadar CRP pada tikus wistar model kontusio pulmonum.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

Penelitian ini secara khusus bertujuan untuk mengetahui dosis ekstrak daun jati Belanda yang efektif untuk menurunkan kadar CRP pada tikus wistar model kontusio pulmonum.

## **1.4. Hipotesis**

H0 : Tidak ada perbedaan efektivitas antara pemberian ekstrak daun jati belanda dan metilprednisolon terhadap kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.

H1 : Terdapat perbedaan efektivitas antara pemberian ekstrak daun jati belanda dan metilprednisolon terhadap kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Akademis**

- a. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi bagi peneliti dan mahasiswa tentang terapi herbal, khususnya dalam kondisi kontusio pulmonum.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber kajian ilmiah mengenai efektivitas ekstrak daun jati belanda untuk menurunkan kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum.
- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan kajian ilmiah dalam pengembangan penelitian tentang pengaruh ekstrak daun jati belanda terhadap kadar CRP pada tikus model kontusio pulmonum sehingga dapat menjadi bentuk fitofarmaka obat herbal yang teruji secara klinis dan terstandarisasi.

### **1.5.2. Manfaat Klinis**

- a. Ekstrak daun jati belanda dapat digunakan sebagai agen terapi kontusio pulmonum bila terbukti efektivitasnya melalui uji klinis.
- b. Hasil penelitian ini dapat dipakai sebagai acuan bagi uji klinis mengenai efektivitas pemberian ekstrak daun jati belanda terhadap kontusio pulmonum bagi manusia.

### **1.5.3. Manfaat Sosial**

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi dasar pemanfaatan yang lebih daun jati belanda untuk diolah oleh khalayak umum menjadi bahan dengan nilai ekonomis yang lebih tinggi.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abdoulhossein, D., Taheri, I., Saba, M. ali, Akbari, H., Shafagh, S., & Zataollah, A. (2018). Effect of vitamin C and vitamin E on lung contusion: A randomized clinical trial study. *Annals of Medicine and Surgery*, 36(October), 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.10.026>
- Akdemir, H. U., Güzel, A., Kati, C., Duran, L., Alaçam, H., Gacar, A., ... Sisman, B. (2014). The evaluation of different treatment protocols for trauma-induced lung injury in rats. *Journal of Thoracic Disease*. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.54>
- Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). *Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. 2016*. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2008). *Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citereup* (1st ed.). Jakarta: BPOM.
- Berenguer, B., Trabadela, C., Mi, P., Puerta, R. De, & Mart, M. J. (2007). *The aerial parts of Guazuma ulmifolia Lam . protect against NSAID-induced gastric lesions. 114*, 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.019>
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). *C-reactive Protein\**. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
- Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2001). *U-Shaped Dose-Response In Biology, Toxicology, And Public Health*. 15–33.
- Cho, S. Y., Park, S. J., Kwon, M. J., Jeong, T. S., Bok, S. H., Choi, W. Y., ... Jeong, K. S. (2003). Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF-κB pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Molecular and Cellular Biochemistry*. <https://doi.org/10.1023/A:1021624520740>
- Cohn, S. M., & Zieg, P. M. (1996). Experimental pulmonary contusion: Review of the literature and description of a new porcine model. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199609000-00036>
- Depkes RI. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia* (1st ed.). Jakarta: Departemen

Kesehatan Republik Indonesia.

- Fabros, M. (2001). Determination of the antiinflammatory property of Tannins from the Leaves of Kamachile. *CEU*, 2(2), 9.
- Francisco, V., Costa, G., Figueirinha, A., Marques, C., Pereira, P., Miguel Neves, B., ... Teresa Batista, M. (2013). Anti-inflammatory activity of *Cymbopogon citratus* leaves infusion via proteasome and nuclear factor- $\kappa$ B pathway inhibition: Contribution of chlorogenic acid. *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.077>
- Ganie, F. A., Lone, H., Lone, G. N., Wani, M. L., Singh, S., Dar, A. M., ... Nazeer, N. (2013). Lung Contusion: A Clinico-Pathological Entity with Unpredictable Clinical Course. *Bull Emerg Trauma*, 1(1), 7–16.
- Gonthier, M.-P., Verny, M.-A., Besson, C., Rémésy, C., & Scalbert, A. (2003). Chlorogenic Acid Bioavailability Largely Depends on Its Metabolism by the Gut Microflora in Rats. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1853>
- Guo, R. F. (2002). *MEDIATORS AND REGULATION OF NEUTROPHIL ACCUMULATION IN INFLAMMATORY RESPONSES IN LUNG: INSIGHTS FROM THE IgG IMMUNE COMPLEX MODEL*. 33(3), 303–310.
- Hedrich, H. J. (2006). Taxonomy and Stocks and Strains. In *The Laboratory Rat*. <https://doi.org/10.1016/B978-012074903-4/50006-6>
- Hwang, S. J., Kim, Y. W., Park, Y., Lee, H. J., & Kim, K. W. (2014). Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide- stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation Research*. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0674-4>
- Jenkins, D. J. A., Kendall, C. W. C., Connelly, P. W., Jackson, C. J. C., Parker, T., Faulkner, D., & Vidgen, E. (2002). Effects of high- and low-isoflavone (phytoestrogen) soy foods on inflammatory biomarkers and proinflammatory cytokines in middle-aged men and women. *Metabolism: Clinical and Experimental*. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.33352>
- Kim, O. K., Murakami, A., Nakamura, Y., & Ohigashi, H. (1998). Screening of edible Japanese plants for nitric oxide generation inhibitory activities in RAW 264.7 cells. *Cancer Letters*. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(97\)00513-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(97)00513-2)

- Krieger, S., Sorrells, S. F., Nickerson, M., & Pace, T. W. W. (2014). Mechanistic insights into corticosteroids in multiple sclerosis : War horse or chameleon ? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *119*, 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.12.021>
- Lopes, G. (2009). *Condensed Tannins from the Bark of Guazuma ulmifolia Lam. (Sterculiaceae)*. (January). <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000600016>
- Lugasi, A., & Hóvári, J. (2003). Antioxidant properties of commercial alcoholic and nonalcoholic beverages. *Nahrung - Food*. <https://doi.org/10.1002/food.200390031>
- Martsolich, K. A. (2007). *Potensi Antioksidasi Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol 70% Daun Jati Belanda (Guazuma ulmifolia Lamk.)*. 1–31.
- Maynard, R. L. (2019). *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811837-5.00027-7>
- McEvoy Gerald K., Miller Jane, L. K. (2004). *AHFS Drug Information 2004*. American Society Health-System Pharmacists.
- Metwally, A. A., Fathy, W. M., El, E. M., & Saleh, M. E. S. (2018). Effect of methylprednisolone on inflammatory markers and patients ' outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Menoufia Medical Journal*, 1193–1199. <https://doi.org/10.4103/mmj.mmj>
- Morais, S. M., Calixto-Júnior, J. T., Ribeiro, L. M., Sousa, H. A., Silva, A. A. S., Figueiredo, F. G., ... Coutinho, H. D. M. (2017). Phenolic composition and antioxidant, anticholinesterase and antibiotic-modulating antifungal activities of *Guazuma ulmifolia* Lam. (Malvaceae) ethanol extract. *South African Journal of Botany*. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2016.08.003>
- Morimatsu, M., Sakai, H., Yoshimatsu, K., Minowa, O., Yamamoto, S., Yatomi, K., ... Naiki, M. (1989). Isolation and characterization of C-reactive protein and serum amyloid P component from bovine serum. *Nippon Juigaku Zasshi. The Japanese Journal of Veterinary Science*, *51*(4), 723–732. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.51.723>
- Moskaug, J. O., Carlsen, H., Myhrstad, M. C. W., & Blomhoff, R. (2005).

- Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.277s>
- Panche. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal Of Nutritional Science*, 5, 1–15. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Raghavendran, K., Davidson, B. A., Helinski, J. D., Marschke, C. J., Manderscheid, P., Woytash, J. A., ... Knight, P. R. (2005). A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesthesia and Analgesia*, 101(5), 1482–1489. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000180201.25746.1F>
- Raghavendran, K., Davidson, B. A., Woytash, J. A., Helinski, J. D., Marschke, C. J., Manderscheid, P. A., ... Knight, P. R. (2005). The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: Cellular and cytokine responses. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000169725.80068.4a>
- Raghavendran, K., Notter, R. H., Davidson, B. A., Helinski, J. D., Kunkel, S. L., & Knight, P. R. (2009). Lung contusion: Inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. *Shock*. [https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31819Raghavendran, K., Notter, R. H., Davidson, B. A., Helinski, J. D., Kunkel, S. L., & Knight, P. R. \(2009\). Lung contusion: Inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. Shock. https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31819c385cc385c](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31819Raghavendran, K., Notter, R. H., Davidson, B. A., Helinski, J. D., Kunkel, S. L., & Knight, P. R. (2009). Lung contusion: Inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. Shock. https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31819c385cc385c)
- Rendeki, S., & Molnár, T. F. (2019). *Pulmonary contusion*. 11(Suppl 2), 141–151. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.53>
- Rhodes, B., Fürnrohr, B. G., & Vyse, T. J. (2011). C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nature Publishing Group*, 7(5), 282–289. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.37>
- Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*.
- Serafini, M., Peluso, I., & Raguzzini, A. (2010). Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 273–278. <https://doi.org/10.1017/s002966511000162x>
- Shekhawat, N., & Vijayvergia, R. (2010). Comparative study of primary metabolites in different plant parts of *Clitoria ternatea* (L.), *Guazuma ulmifolia*

- (Lam.) & *Madhuca indica* (Gmel.). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*.
- Simon, B., Ebert, J., Bokhari, F., Capella, J., Emhoff, T., Hayward, T., ... Smith, L. (2012). *Management of pulmonary contusion and flail chest : An Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline*. 73(5). <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31827019fd>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). *Role of C-Reactive Protein at Sites of inflammation and infection*. 9(April), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- Sukandar, E. Y., Nurdewi, & Elfahmi. (2012). Antihypercholesterolemic effect of combination of *Guazuma ulmifolia* Lamk. leaves and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. rhizomes extract in wistar rats. *International Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.3923/ijp.2012.277.282>
- Sutyak, J. P., Wohltmann, C. D., & Larson, J. (2007). *Pulmonary Contusions and Critical Care Management in Thoracic Trauma*. 17, 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2007.02.001>
- Svennevig, J. L., Vaage, J., Geiran, O., & Birkeland, S. (1984). Corticosteroids in the treatment of blunt injury of the chest. *International Journal of the Care of The Injured*, 80–84. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(84\)80002-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0020-1383(84)80002-9)
- Tanaka, T., & Kishimoto, T. (2012). Targeting interleukin-6: All the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), 1227–1236. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4666>
- Tuñón, M. J. (2009). *Potential of Flavonoids as Anti-inflammatory Agents : Modulation of Pro- Inflammatory Gene Expression and Signal Transduction Pathways Potential of Flavonoids as Anti-inflammatory Agents : Modulation of Pro- Inflammatory Gene Expression and Signal Transdu.* (May 2014). <https://doi.org/10.2174/138920009787846369>
- Welton, A. (1986). Effect of flavonoids on arachidonic acid metabolism. *Plant FLavonoids in Biology and Medicine*, 5(5), 231–242.
- Wilson, D. D. (2008). *McGraw-Hill's manual of laboratory & diagnostic tests*. New York: McGraw-Hill.

World Health Organization. (2015). *Global Status Report on Safety 2015*. Geneva: World Health Organization.

Zang, L. Y., Cosma, G., Gardner, H., Castranova, V., & Vallyathan, V. (2003). Effect of chlorogenic acid on hydroxyl radical. *Molecular and Cellular Biochemistry*. <https://doi.org/10.1023/A:1024103428348>