

REVIEW ARTIKEL: POTENSI GAMAVUTON-0 SEBAGAI ANTI ARTRITIS REMATOID MELALUI PENGHAMBATAN SITOKIN IL-1 β

Viddy Agustian Rosyidi

Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis is a chronic and systemic inflammatory disease that can destruct joint tissues. The disease progression is associated with elevated levels of interleukin 1 β (IL-1 β) produced by macrophages and dendritic cells. Gamavuton-0 (GVT-0) has been known to have anti-inflammatory effect related to this activity inhibit COX-2, anti-oxidative, and radical scavenger. GVT-0 can modulate the expression of inducible inflammatory cytokines. Administration of GVT-0 significantly suppressed the progression of Rheumatoid Arthritis and inhibited the production of IL-1 β . GVT-0 can be developed as a potential therapy for Rheumatoid Arthritis due to the activity inhibits the production of IL-1 β .

Keywords: Gamavuton-0, Rheumatoid Arthritis, Interleukin 1 β

Korespondensi (Correspondence): Viddy Agustian Rosyidi, Fakultas Farmasi Universitas Jember, vidy.farmasi@unej.ac.id. Telp. +628995154371

Artritis rematoid (AR) adalah salah satu bentuk umum dari penyakit artritis yang diderita oleh sekitar 1% populasi atau 2,1 juta orang di Amerika Serikat. AR merupakan penyakit sistemik yang etiologinya belum diketahui dan ditandai oleh inflamasi simetris pada jaringan sinovial. Biasanya ditemukan faktor rematoid dalam serum penderita. AR memerlukan pengobatan sepanjang hidup penderita dan jenis rematik ini merupakan bentuk artritis yang paling serius karena dapat mengakibatkan kerusakan sendi yang berat. Selain itu, jenis penyakit ini menyebabkan kelumpuhan serta komplikasi, seperti perikarditis (radang kantung jantung), radang mata, osteoporosis, dan lesi pada paru-paru. Untuk mendiagnosis AR secara pasti dapat dilakukan dengan tes darah, analisis cairan sinovial, dan sinar X.¹

Penyebab dari penyakit AR ini belum diketahui secara pasti. Namun banyak ahli yang berpendapat bahwa mekanisme penyakit ini berhubungan dengan sistem imun yang ditandai terutama oleh ekspresi dua sitokin yaitu *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan Interleukin-1 (IL-1). Pada pengobatan klinis, sitokin penting sebagai agen terapi dan target untuk antagonis spesifik pada banyak penyakit imun dan inflamasi. Sitokin juga digunakan untuk menstimulasi atau menghambat inflamasi, imunitas, dan hematopoiesis.² Darwin dan Eryati melaporkan bahwa ekspresi sel yang memproduksi IL-1 paling tinggi adalah pada fase aktif.³ Jumlah sitokin ini ditemukan meningkat sesuai dengan tingkat keparahan dari penderita penyakit AR. Oleh karena itu kadar IL-1 dapat digunakan sebagai parameter keparahan dari penyakit AR. Semakin banyak jumlah IL-1 yang ditemukan pada jaringan sekitar sendi, maka penyakit AR yang diderita juga semakin parah.⁴

Kebanyakan obat yang digunakan untuk terapi AR memiliki efek samping yang

cukup besar terutama obat-obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) yang dapat menyebabkan iritasi saluran cerna. Untuk itu masih perlu dicari obat yang potensial untuk mengobati AR dengan efek samping yang rendah.

Kurkumin atau 1, 7- bis (4'- hidroksi - 3'-metoksifenil) - 1, 6 - heptadien - 3, 5 - dion dilaporkan memiliki aktivitas anti inflamasi sehingga berpotensi sebagai obat untuk AR berkaitan dengan sifat anti inflamasi dari kurkumin tersebut. Saat ini telah dikembangkan berbagai turunan dan analog dari kurkumin yang memiliki aktivitas yang sama atau lebih baik daripada kurkumin. Salah satu analog kurkumin yang telah banyak diteliti adalah Gamavuton-0 (GVT-0) yang dilaporkan memiliki daya anti inflamasi lebih baik dari kurkumin pada pemberian dosis 40 mg/kg BB.⁵ Wahyuni melaporkan bahwa kurkumin sendiri tidak menyebabkan ulkus pada lambung usus tikus.⁶

ARTRITIS REMATOID (AR)

Artritis adalah peradangan pada sendi yang dapat menyerang manusia baik tua maupun muda. Artritis yang paling lazim ditemui ialah artritis rematoid (AR) dan osteoartritis (OA). AR adalah penyakit inflamasi sistemik yang bersifat kronik dan terdapat pada struktur artikular dari persendian. Penyakit ini menyebabkan rasa nyeri, kaku, dan pembengkakan pada sendi. Pada tahap akhir dari AR, kerusakan sendi dan ankilosis dapat berkembang.⁷

Pada penyakit AR, sistem imun seseorang akan memproduksi molekul perusak yang menyebabkan inflamasi pada sinovium. Kolagen yang terdapat pada kartilago akan dihancurkan secara bertingkat mendekati ruang sendi dan seringkali menyebabkan kerusakan pada tulang. Perubahan patologis yang terjadi tidak terbatas pada sendi, tetapi lesi radang dapat

terbentuk juga pada banyak jaringan termasuk jantung dan perikardium, paru-paru, pembuluh darah, kulit dan jaringan subkutan, mata dan kelenjar salivarius maupun lakrimalis.⁸ Perusakan kartilago berlangsung melalui tahap degradatif, dan banyak peneliti beranggapan bahwa pendorong utamanya adalah IL-1 β (Interleukin-1 β), sitokin yang dihasilkan oleh sel mononukleus (termasuk sel yang membatasi sinovium) dan dihasilkan pula oleh kondrosit.⁴

Sama seperti pada artritis secara umum, setiap orang dapat terserang AR termasuk anak-anak, meskipun pada umumnya penyakit ini menyerang orang yang berusia antara 25-50 tahun. Insiden puncak adalah pada usia 40 hingga 60 tahun. Wanita memiliki dua setengah kali kesempatan dibandingkan pria untuk terserang AR.⁹

AR memiliki tendensi untuk menyerang sendi secara simetri. Apabila salah satu lengan atau tangan terserang AR, pada umumnya lengan atau tangan yang lain akan diserang juga. Sendi-sendi yang mungkin terkena AR adalah tangan, jari, bahu, leher, lutut, kaki, dan tumit. Secara umum sangat mungkin untuk terserang osteoarthritis bersamaan dengan AR. Para ilmuwan belum menemukan penyebab dari AR, tetapi telah diketahui bahwa AR berkembang karena interaksi dari berbagai faktor yaitu kelainan genetik, *female sex*, stres, respon imun, interaksi hormon, dan infeksi virus.

Perjalanan penyakit pada AR bervariasi namun cenderung menjadi kronis dan progresif. Sebagian besar pasien dapat memanfaatkan kombinasi program medik, rehabilitasi, dan pembedahan yang dirancang dengan tiga macam tujuan yaitu: (1) penekanan inflamasi pada sendi dan jaringan lain, (2) mempertahankan fungsi sendi dan otot serta mencegah deformitas, dan (3) memperbaiki kerusakan sendi untuk menghilangkan rasa sakit atau memperbaiki fungsinya. Para pasien dengan AR dengan sendi yang mengalami inflamasi secara tidak proposional terhadap sendi-sendi lainnya harus dievaluasi terhadap kemungkinan artritis infeksius. Komplikasi ini makin sering terjadi pada AR dan menimbulkan mortalitas sebesar 20-30%.¹⁰

OBAT UNTUK TERAPI PADA AR

Golongan Obat-obat yang sering digunakan untuk terapi pada penyakit AR adalah:

1. Obat-obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS)

OAINS meliputi salisilat, indometasin, sulindak, natrium meklofenamat, dan fenilbutason. OAINS tersebut adalah penghambat prostaglandin *synthetase*. Semua OAINS adalah anti piretika, analgetika, dan anti inflamasi, serta dapat digunakan untuk AR. Respon masing-masing pasien terhadap OAINS bervariasi. Efek samping

utama obat-obat ini adalah *dyspepsia*, *nausea* (cemas), dan yang jarang terjadi yaitu sakit kepala, tinnitus, kepala terasa melayang, dan perasaan bingung. Obat golongan ini dapat mengiritasi lambung dan mempunyai pengaruh sistemik pada mukosa lambung yang menimbulkan kenaikan permeabilitas membran terhadap asam lambung.

Pasien yang diketahui hipersensitif terhadap aspirin (asma, angiodema, urtikaria, dan polip nasal) hendaknya menghindari semua OAINS kecuali salisilat non aspirin. OAINS hendaknya tidak diberikan kepada pasien dengan kegagalan hati atau ginjal akut, dan diperhatikan secara seksama penggunaannya pada pasien dengan penyakit hati dan ginjal kronik. OAINS juga dapat menimbulkan retensi natrium, edema, atau memburuknya kegagalan jantung kongestif serta bisa mengurangi keefektifan obat-obat anti hipertensi. Toksisitas lain dari OAINS meliputi beraneka macam kelainan kulit, diskrasia darah, dan meningitis aseptic.¹⁰

2. Glukokortikoid

Glukokortikoid termasuk diantara golongan obat anti inflamasi kuat namun aktivitasnya tidak bersifat kuratif dan mungkin tidak mengubah riwayat alami AR. Apabila terapi glukokortikoid sistemik telah dimulai, hanya sedikit pasien AR yang dapat menghentikan penggunaan obat ini sepenuhnya tanpa gejala-gejala menjadi bertambah parah. Obat glukokortikoid biasanya digunakan bersama obat anti rematik pemodifikasi penyakit yang akan bekerja lebih lambat.¹⁰

3. Obat-obat anti rematik pemodifikasi penyakit (DMARD = *disease modifying antirheumatic drugs*)

DMARD meliputi metotreksat (MTX), garam-garam emas, *penicillamine*, hidroklorokuin (Plaquenil®), sulfasalazin, dan obat-obat immunosupresif lain (*azathioprine*, *cyclophosphamide*). Obat-obat ini mengubah riwayat alami AR dengan cara memperlambat proses erosi pada tulang dan penyusutan tulang rawan. DMARD termasuk obat yang kerjanya lambat dan berpotensi untuk menimbulkan toksisitas.¹⁰

4. Obat-obat biological agent,

Obat-obat *biological agent* telah terbukti dapat mengurangi gejala-gejala AR bahkan terhadap pasien yang tidak dapat diobati dengan obat-obat yang lain. Selain dapat mengurangi gejala dari AR, obat-obat tersebut juga dapat menghambat kerusakan tulang. Kelemahan dari obat-obat tersebut adalah harganya yang mahal dan harus diberikan melalui injeksi. *Biological agent* untuk terapi AR terdiri dari:

1. Pengeblok *Tumor necrosis factor alpha* (TNF α) yang dapat menetralkan TNF α seperti etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®)

2. Pengeblok IL-1 seperti Anakinra®
3. Antibodi anti sel B (CD20) seperti rituximab (Rituxan®)
4. Pengeblok aktivasi sel T seperti abatacept (Orencia®)

INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β)

Interleukin-1 (IL-1) juga dikenal sebagai *leukocyte activating factor* (LAF), *B cell activating factor* (BAF), *mononuclear cell factor* (MCF), *leukocyte endogenous mediator* (LEM), hemopoietin-1 dan sejumlah nama lain.⁴ Interleukin adalah faktor penyebab demam, mengontrol limfosit, meningkatkan sel sumsum tulang dan menyebabkan degenerasi pada persendian tulang. IL-1 segera menimbulkan demam pada saat mencapai hipotalamus dan meningkatkan temperatur tubuh dalam waktu 8-10 menit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa IL-1 menyebabkan demam pertama-tama dengan menginduksi pembentukan prostaglandin, terutama prostaglandin E₂, kemudian zat ini selanjutnya bekerja dalam hipotalamus untuk membangkitkan reaksi demam.¹¹ Peningkatan suhu tubuh ini membantu sistem imun tubuh untuk melawan infeksi. IL-1 juga penting dalam pengaturan hematopoiesis.¹²

Interleukin-1 sendiri terdiri dari dua protein yang berbeda yaitu IL-1 α dan IL-1 β yang keduanya termasuk interleukin-1 superfamili.¹² Kebanyakan IL-1 yang ditemukan dalam sirkulasi adalah IL-1 β .² IL-1 β merangsang sintesis dan sekresi aktivator plasminogen jaringan. Plasminogen merupakan substrat untuk enzim yang dapat disintesis oleh kondrosit dan mungkin masuk ke dalam sendi melalui difusi dari cairan sinovium. Selain efek kataboliknya, pada konsentrasi yang lebih rendah daripada yang diperlukan untuk merangsang degradasi tulang rawan, IL-1 β menekan sintesis proteoglikan oleh kondrosit, menghambat perbaikan matriks sehingga sangat destruktif bagi tulang rawan. IL-1 β juga dapat meningkatkan pengaturan ekspresi molekul adesi pada endotel, sehingga memungkinkan peningkatan migrasi limfosit dan netrofil menuju area inflamasi secara berlebihan.⁴

Fagosit mononuklear memproduksi IL-1 *receptor antagonist* (IL-1ra) yang homolog secara struktur dengan IL-1 dan berikatan pada reseptor yang sama tetapi tidak memiliki aktifitas biologis sehingga berperan sebagai inhibitor kompetitif terhadap IL-1. IL-1ra adalah regulator endogen dari aksi IL-1. IL-1ra dapat menghambat perkembangan erosi tulang dan disetujui untuk terapi pasien AR serta memiliki kecenderungan untuk berhasil.^{13,2}

Dalam mekanisme AR, IL-1 β berperan sebagai faktor osteoklastogenik yang meningkatkan ekspresi RANKL (*receptor-activator of nuclear factor kappa B ligand*) pada sel-sel stroma dan meningkatkan kemampuan survival dari osteoklas. Produksi

RANKL mengaktifkan osteoklas yang berperan penting dalam resorpsi tulang pada penyakit arthritis. RANKL merupakan ligan yang berikatan dengan reseptornya, yaitu RANK (*receptor activator NF- κ B*) yang merupakan salah satu famili TNF-R (*tumor necrosis factor-receptor*). Reseptor tersebut diekspresikan pada osteoklas dan beberapa makrofag serta sel dendritik.² RANKL akan mengikat RANK sedangkan MCSF (*macrophage colony-stimulating factor*) akan mengikat c-fms pada permukaan monosit dan menginduksi diferensiasi monosit menjadi osteoklas. Osteoklas yang matang akan mendegradasi tulang dan tulang rawan (resorpsi tulang) sehingga terjadi degradasi tulang. IL-1 β menginduksi proliferasi sel-sel sinovial dan meningkatkan produksi *matrix metalloproteinases* (MMPs) oleh sel kondrosit dan sinovial, sehingga menyebabkan kerusakan kartilago serta menghambat perbaikan kartilago melalui penghambatan sintesis matriks protein.¹⁴ Interaksi antara IL-1 β dengan TNF- α juga dapat menyebabkan aktivitas osteoklastik melalui jalur yang berbeda dari jalur RANKL.¹⁵

Reseptor untuk IL-1 β termasuk dalam superfamili reseptor imunoglobulin. Ikatan antara IL-1 dengan reseptor IL-1 tipe 1 (IL-1R) menyebabkan pembentukan protein adapter yang disebut MyD88, dan aktivasi *serine-threonine* kinase yang disebut IL-1 *receptor-associated kinase* (IRAK). IRAK mengautofosforilasi dan berdisosiasi membentuk kompleks serta secara subsekuen mengikat TRAF-6 (*TNF receptor-associated factor 6*). Komplek IRAK-TRAF-6 mengaktifkan NF- κ B (*nuclear factor κ B*) dan AP-1 (*activation protein-1*). NF- κ B yang aktif akan menstimulasi diferensiasi dan aktivasi dari osteoklas serta memicu munculnya inflamasi.^{16,17}

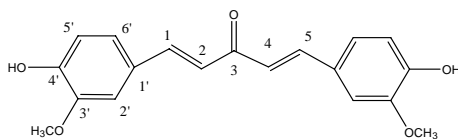
GAMAVUTON-0 (GVT-0)

Gamavuton-0 (GVT-0) dengan nama IUPAC 1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)1,4-pentadien-3-on merupakan senyawa non polar yang sulit larut dalam air. GVT-0 adalah senyawa analog kurkumin, sedangkan kurkumin diisolasi dari rimpang *Curcuma domestica* Val. (Masuda, *et al*, 1993) dan *Curcuma longa* L.¹⁸

Perbedaan antara kurkumin dengan GVT-0 terletak pada rantai tengah. Kurkumin memiliki rantai tengah hepta-1,6-dien-3,5-dion, sedangkan rantai tengah GVT-0 merupakan penta-1,4-dien-3-on.¹⁹ Dengan hilangnya gugus metilen dan gugus karbonil menjadi 1,4-pentadien-3-on, GVT-0 menjadi suatu senyawa yang lebih stabil (daripada kurkumin), dengan tetap memiliki sifat antioksidatif. Kurkumin sendiri mengalami instabilitas pada pH di atas 6,5 yang disebabkan oleh adanya gugus metilen aktif.²⁰

Prosedur dan bahan yang digunakan untuk sintesis GVT-0 relatif sederhana dan jauh lebih mudah didapat

dan murah dibandingkan kurkumin, yaitu vanillin dan aseton dengan katalis asam. Berdasarkan analisis diskoneksi, GVT-0 dapat disintesis menggunakan vanillin dan aseton sebagai bahan baku dengan katalis asam klorida pekat.⁵ Selain itu, vanillin yang merupakan suatu aldehid aromatis dapat bereaksi dengan aseton pada suasana basa untuk membentuk GVT-0 mengikuti reaksi kondensasi Claisen-Schmidt.⁵



Gambar 1. Struktur kimia GVT-0

GVT-0 dilaporkan berpotensi menghambat perusakan kartilago sebesar 80% pada tikus yang menderita AR.²¹ Rosyidi menyebutkan bahwa GVT-0 memiliki aktivitas sebagai anti artritis rematoid (anti AR) dengan menurunkan ekspresi sitokin IL-1 β pada tikus *Wistar* betina diinduksi CFA.²² Aktivitas GVT-0 dalam menekan kadar IL-1 β diduga berkaitan dengan aktivitas GVT-0 sebagai anti inflamasi. GVT-0 terbukti memiliki pengaruh terhadap inflamasi dan indeks artritis pada tikus betina galur *Wistar* artritis rematoid terinduksi CFA dengan ED₅₀ GVT-0 terhadap penurunan volume udem sebesar 80,86 mg/kg BB.²³

KESIMPULAN

Perkembangan AR berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin IL-1 β yang diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik. Peningkatan kadar IL-1 β ditemukan pada cairan sendi inflamasi dan dapat menyebabkan fibrosis serta perusakan dari sendi artritis. Adanya peningkatan kadar IL-1 β pada jaringan sendi AR dapat digunakan sebagai parameter untuk menentukan keparahan pada penyakit AR.

GVT-0 merupakan suatu senyawa analog kurkumin yang memiliki aktivitas hampir sama dengan kurkumin sebagai anti inflamasi yaitu melalui penghambatan enzim COX-2. GVT-0 dapat dibuat menggunakan bahan yang relatif murah dan mudah didapat yaitu aseton dan anilin. GVT-0 telah diketahui dapat menurunkan kadar IL-1 β pada jaringan sendi yang mengalami AR sehingga sangat berpotensi dikembangkan sebagai terapi terhadap penderita AR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wijayakusuma, H., *Atasi Asam Urat & Rematik ala Hembing*. Jakarta: Pustaka Swara. 2006
2. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., *Cellular and Molecular Immunology*.

Philadelphia: Elsevier Saunders: 2005: 253-254

3. Darwin and Eryati, , *Kajian Molekul Adesi (Icam-L, Vcam-L Dan Selektin-L) Pada Kejadian Artritis Reumatoid Fase Inisiasi, Aktif Dan Kronik (Penelitian Eksperimental 2laboratoris Pada Tikus Putih Rattus Norvegicus)*. 2006.
<http://adln.lib.unair.ac.id/go.php?id=...>
diakses 26 Agustus 2007
4. Kresno, S.B., *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*, Jakarta: Fak. Kedokteran UI. 1996
5. Sardjiman, *Synthesis Of Some New Series Of Curcumin Analogues, Antioxidative, Antiinflamatory, Antibacterial Activities And Quantitative Structure Activity Relationship*. *Dissertation*. Yogyakarta: Gadjah Mada University. 2000
6. Wahyuni, A.S., *Perbandingan Daya Ulserogik Antara Senyawa Pentaamavunon-0 dengan Asetosal pada Lambung Tikus Putih*. *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM. 1999
7. Baratawidjaja, K.G., *Imunologi Dasar Ed.6*, Jakarta: Fak. Kedokteran UI. 2004
8. Underwood, J.C.E, *Patologi Umum dan Sistemik Ed.2*, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2000
9. Price, S.A., and Wilson, L.M., *Patofisiologi ed.4*, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2000
10. Woodley, M.D. dan Wheelan, L., *Pedoman Pengobatan*, Yogyakarta: Penerbit Yayasan Essentia Medika & Penerbit Andi Offset. 1995
11. Guyton, A. C., and Hall, J. E., *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 9, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2000
12. Götze, U., Choi, C., Wingender, E., *General Cellular Signaling In Focus Il-1 Signal Transduction*, 2007.
<http://www.gene-regulation.com>.
diakses 16 juli 2007
13. Davidson, A., and Diamond, B., , *Autoimmune Diseases*, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 5: 345-346
14. Ikawati, Z., , *Rheumatoid Arthritis Mekanisme Molekuler Penyakit Dan Pengembangan Obatnya*,

- Yogyakarta: Disampaikan dalam Temu Ilmiah Nasional II Bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM. 2007
23. Sendi, *Skripsi*, Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM. 2008
15. Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., and Miyaura C., The Molecular Mechanism of Osteoklasogenesis: ODF/RANKL-dependent and Independent Pathways, <http://arthritis-research.com/content/3SAL024>. 2001. diakses 29 Agustus 2007.
16. Udagawa, N., Kotake, S., Katamani, N., Takahashi, N., Suda, T., The Molecular Mechanism of Osteoclastogenesis in Rheumatoid Arthritis, <http://arthritis-research.com/content/3SAL024>. 2007. diakses 29 Agustus 2007.
17. Tak, P.P., and Firestein, G.S., NF- κ B: A Key Role in Inflammatory Diseases, *The Journal of Clinical Investigation*. 2001, 1:7-11
18. Park, S.Y., and Kim, D.S.H.L., , Discovery of Natural Products from *Curcuma longa* that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort Against Alzheimer's Disease, *J. Nat Prod*. 2002, 9:1227-1231
19. Yuniarti, N., Aktivitas Antiinflamasi *In vivo* dan *In vitro* 1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on dan turunannya, *Tesis*, Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. 2006
20. Sardjiman, Samhoedi, M., Hakim, L., Van der Goot, H., and Timmerman, H., *Recent Development in Current Pharmacochemistry Proceedings of the International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry (ISCP)* August 29-31, 1995, Yogyakarta, Indonesia, edited by Suwijyo Pramono *et al.*, 1-5-Diphenil-1,4-Pentadien-3-on and Cyclic Analogues as Antioxydative Agent. Synthesis and Structure-Activity Relationship, Yogyakarta: Aditya Media. 1997:175-186
21. Pratiwi, R.D., Pengaruh Gamavuton-0 terhadap Destruksi Kartilago pada Tikus Betina Galur Wistar Terinduksi *Complete Freund's Adjuvant*, *Skripsi*, Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM. 2008
22. Rosyidi, V.A., Aktivitas Gamavuton-0 Sebagai Anti Arthritis Rematoid pada Tikus Wistar Betina Diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* dengan Parameter Penekanan Kadar Sitokin *IL-1 β* pada Jaringan