

**UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL UMBUT BATANG
ROTAN (*Calamus rotang* L.) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN
(*Mus musculus*)**

Inderiyani*, Sulastri Herdaningsih
Akademi Farmasi Yarsi Pontianak, Pontianak, Indonesia
Email : Inderiyani09@gmail.com

ABSTRAK

Tumbuhan rotan (*Calamus rotang* L.) merupakan tumbuhan yang banyak digunakan oleh masyarakat Kapuas hulu, Kalimantan Barat untuk mengobati penyakit, sebagai makanan dan bahan baku kerajinan. Tumbuhan rotan mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid dan alkaloid yang diduga memiliki aktivitas sebagai antipiretik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol umbut batang rotan yang diinduksi oleh pepton 5%. Penelitian ini menggunakan mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur swiss webster sebagai hewan uji. Penelitian dilakukan dengan menggunakan 5 kelompok uji yaitu kelompok kontrol negatif (aquadest), kontrol positif (parasetamol 65 mg/KgBB), ekstrak etanol umbut batang rotan dosis 0,25 g/KgBB; 0,5 g/KgBB dan 1 g/KgBB. Mencit diinduksi dengan larutan pepton 5% secara subkutan, kemudian setelah terjadi kenaikan suhu rektal $\geq 0,6^{\circ}\text{C}$ (demam), mencit diberikan perlakuan dengan larutan uji secara oral. Lalu diukur suhu rektalnya dengan menggunakan termometer digital pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150 dan 180. Hasil penelitian menunjukkan kelompok ekstrak etanol umbut batang rotan dengan dosis 0,25 g/KgBB; 0,5 g/KgBB dan 1 g/KgBB memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$) dengan persentase daya antipiretik secara berturut-turut sebesar 117,17 %; 154,76 % dan 226,19 %. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa kelompok ekstrak etanol umbut batang rotan dengan dosis 0,25 g/KgBB; 0,5 g/KgBB dan 1 g/KgBB memiliki aktivitas sebagai antipiretik.

Kata kunci : Umbut batang rotan, *Calamus rotang* L., antipiretik, demam, pepton.

ABSTRACT

Rattan plant (*Calamus rotang* L.) is a plant that widely used by the people of Kapuas Hulu, West Kalimantan to treat diseases, as food and craft raw materials. Rattan plants contain flavonoids and alkaloids as secondary metabolites which are thought to have antipyretic activity. The purpose of this study was to determine the antipyretic activity of ethanol extracts of rattan stem umbut induced by 5% peptone. This research uses white mice (*Mus musculus*) male webster swiss strain as a test animal. The study was conducted using 5 test groups, the negative control group

(*aquadest*), *positive control* (*paracetamol* 65 mg / KgBB), *ethanol extract of rattan stem extract* at a dose of 0.25 g / KgBB; 0.5 g / KgBB and 1 g / KgBB. Mice were induced with 5% peptone solution subcutaneously, then after an increase in rectal temperature $\geq 0.6^{\circ}\text{C}$ (fever) mice were treated with oral test solutions. The rectal temperature was measured using a digital thermometer in the 30th, 60th, 90th, 120th, 150th and 180th minutes. The results showed a group of ethanolic extracts of rattan stem at dose 0.25 g / KgBB; 0.5 g / KgBB and 1 g / KgBB had significant differences in the negative control group ($p < 0.05$) with the percentage of antipyretic activity respectively at 117.17%; 154.76% and 226.19%. The conclusion of this research is the ethanol extract group of rattan stem extracts with a dose of 0.25 g / KgBB; 0.5 g / KgBB and 1 g / KgBB have antipyretic activity.

Keywords: *Umbut rattan stem, Calamus rotang L., antipyretic, fever, peptone.*

PENDAHULUAN

Demam adalah karakteristik dari suatu penyakit yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh di atas normal (Ifesinachi, P., 2013). Suhu oral normal adalah $35,8-37,3^{\circ}\text{C}$ ($96,5^{\circ}\text{F}-99,2^{\circ}\text{F}$). Suhu rektal lebih tinggi sekitar $0,3-0,5^{\circ}\text{C}$ ($0,5-1^{\circ}\text{F}$) (Wash, 1997). Demam dapat disebabkan oleh kelainan dalam otak atau oleh zat toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu seperti bakteri, tumor otak atau dehidrasi (Guyton, 1990). Demam mengacu pada peningkatan suhu tubuh sebagai akibat dari infeksi atau peradangan (Sherwood, 2001). Demam akibat infeksi terjadi sebagai respons masuknya mikroba yang akan menyebabkan pengeluaran suatu bahan kimia pirogen endogen seperti prostaglandin. Prostaglandin bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus sehingga terjadi peningkatan produksi panas dan penurunan evaporasi. Ketidakseimbangan antara produksi dan pengeluaran panas dapat menyebabkan peningkatan suhu tubuh (Sherwood L., 2013) (Naglaa dan Elmaghraby, 2014)

Antipiretik adalah obat yang bekerja untuk menurunkan suhu tubuh yang tinggi. Antipiretik secara selektif dapat menurunkan hipotalamus menyebabkan penurunan suhu tubuh ketika demam, bekerja dengan mencegah pembentukan prostaglandin dengan cara menghambat enzim *siklooksigenase* (Malik dkk, 2018).

Obat antipiretik yang umum digunakan oleh masyarakat adalah parasetamol yang bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase-3* (COX-3) di hipotalamus sehingga menghambat pembentukan prostaglandin. Penggunaan parasetamol cukup aman tapi dalam dosis besar dan waktu yang lama berpotensi menyebabkan kerusakan pada ginjal, otak, liver (hepatotoksik), gangguan pada system pencernaan, system pernapasan dan efek hematologi (Ishida dkk, 2017 dan Brunton dkk, 2006). Berdasarkan efek samping yang muncul pada penggunaan parasetamol dalam jangka panjang dan dalam dosis besar, maka perlu mencari cara

untuk mengurangi munculnya efek samping tersebut, diantaranya melalui penggunaan tanaman tradisional sebagai tambahan dalam terapi demam (Zulfa dkk, 2017).

Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai obat tradisional adalah tumbuhan rotan (*Calamus rotang* L.). Hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Ripa dkk (2016) terhadap tumbuhan rotan (*Calamus rotang* L.) menunjukkan tumbuhan rotan mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid dan alkaloid dimana menurut Zulfa dkk. (2017) dan Ningsih dan Rezeki (2018) senyawa flavonoid memiliki efek antipiretik dengan cara menghambat kerja enzim COX-3 di hipotalamus sehingga menurunkan *set point thermic* hipotalamus yang menyebabkan penurunan suhu tubuh (Zulfa dkk, 2017) sedangkan alkaloid mempunyai efek antiinflamasi dengan menghambat pelepasan histamin oleh sel mast, mengurangi sekresi IL-1 oleh monosit dan PAF pada platelet (Ningsih, D. dan Rezeki, E. S., 2018).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol umbut batang rotan (*Calamus rotang* L.) terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Galur Swiss Webster.

METODE PENELITIAN

Bahan

Umbut batang rotan (*Calamus rotang* L), etanol 96%, pepton, aquadest, sirup parasetamol (sanmol ®), asam klorida pekat, asam sulfat, kloroform, pereaksi Dragendorff, pereaksi Mayer, pereaksi Wagner, serbuk magnesium, amil alkohol, larutan besi(III) klorida, gelatin, natrium klorida 0,9%, asam asetat anhidrat, natrium hidroksida, ammonia

Alat

Sarung tangan, masker, spuit injeksi dan jarum (1-2 mL), jarum sonde oral mencit, labu ukur 50 mL, timbangan gram, timbangan *ohaus*, batang pengaduk, *beaker glass*, gelas ukur, wadah/toples pengamatan, pipet tetes, stamper dan mortar, kertas perkamen, spidol, kain flannel, kain hitam, tabung reaksi, rak tabung reaksi, *hot plate*, plat tetes, cawa penguap, sendok *stainless*, sendok tanduk, *vacuum rotary evaporator*.

Hewan Percobaan

Mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur Swiss Webster dengan berat 20-30 gram.

Pengumpulan Tumbuhan

Umbut batang rotan dikumpulkan dari Desa Kelakar, Kabupaten Kapuas Hulu, Kalimantan Barat. Kemudian dilakukan determinasi tanaman di Laboratorium Biologi MIPA, Universitas Tanjung Pura Pontianak.

Pembuatan Simplisia Rotan Umbut

Umbut rotan dilakukan sortasi basah untuk memisahkan kotoran-kotoran atau benda asing lainnya yang masih menempel, kemudian dilakukan pencucian dengan cara dialiri air bersih. Lalu dilakukan perajangan untuk mempermudah proses pengeringan kemudian umbut batang rotan dikeringkan. Setelah kering, dilakukan sortasi kering dan simplisia disimpan dalam wadah tertutup rapat, kering, bersifat tidak beracun dan tidak bereaksi dengan simplisia (Rivai H. dkk., 2014).

Pembuatan Ekstrak Rotan Umbut

Serbuk Simplisia umbut rotan yang sudah kering dimasukkan ke dalam bejana maserasi. Kemudian ditambahkan etanol 96% sampai terendam merata dan didiamkan selama 1 x 24 jam sambil sesekali dilakukan pengadukan. Setelah 24 jam larutan disaring dan maserat yang diperoleh kemudian dimaserasi kembali dengan etanol 96% selama 2 x 24 jam. Kemudian seluruh filtrat yang diperoleh digabungkan untuk diuapkan dengan alat *rotary evaporator* pada suhu 60°C hingga diperoleh ekstrak kental umbut rotan (Kurniati dkk., 2018).

Skrining Fitokimia Ekstrak Rotan Umbut

Uji Alkaloid

Ekstrak sebanyak 0,1 gram ditambahkan 10 mL kloroform dan ditambahkan beberapa tetes ammonia. Dipisahkan hasil kloroform dan diasamkan dengan beberapa tetes H₂SO₄ pekat, fraksi asam diambil dan dibagi menjadi 3 tabung. Kemudian ditambahkan pereaksi Mayer, Dragendrof dan Wagner masing-masing pereaksi sebanyak 1 tetes, keberadaan alkaloid ditandai dengan terbentuknya endapan putih pada pereaksi Mayer, endapan merah pada pereaksi Dragendrof dan endapan coklat pada pereaksi Wagner (Syafitri dkk., 2014).

Uji Flavonoid

Sebanyak 0,5 gram ekstrak dilarutkan dalam 5mL etanol 96%. Larutan sampel diambil 2 mL, ditambahkan 0,1 gram serbuk Mg dan ditambahkan 10 tetes HCL pekat dari sisi tabung serta dikocok perlahan hingga terbentuk warna merah atau jingga yang terbentuk menunjukkan adanya flavonoid (Hanani, 2015).

Uji Saponin

Sebanyak 0,5 gram sampel dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan 10 mL air kemudian didinginkan dan dikocok kuat selama 10 detik. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya buih yang stabil selama kurang dari 1 menit (Hanani, 2015).

Uji Tanin

Sebanyak 1 gram ekstrak ditambahkan 10 mL aquadest kemudian di didihkan. Ditunggu hingga dingin. Setelah dingin, filtrat di tambah 5 mL FeCl₃ 1% (b/v). Apabila terjadi perubahan warna menjadi biru tua berarti sampel mengandung tannin (Syafitri dkk., 2014).

Uji Steroid

Sebanyak 1 gram ekstrak dilarutkan dengan 25 mL etanol panas 50°C, kemudian disaring kedalam piringan porselin dan diuapkan sampai kering. Residu dilarutkan dengan ester dan dipindahkan kedalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 3 tetes asam asetat anhidrat dan 1 tetes H₂SO₄ pekat. Warna hijau atau biru menunjukkan steroid (Syafitri dkk., 2014).

Pengujian Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Umbut Rotan

Pengujian aktivitas antipiretik ekstrak etanol umbut rotan dilakukan dengan cara mengelompokkan 25 ekor mencit menjadi 5 kelompok uji yaitu kelompok 1 sebagai kontrol positif (parasetamol 65 mg/KgBB), kelompok 2 sebagai kontrol negatif (aquadest), kelompok 3 sebagai kelompok ekstrak etanol umbut rotan 0,25 g/kgbb, kelompok 4 sebagai kelompok ekstrak etanol umbut rotan 0,5 g/kgbb dan kelompok 5 sebagai kelompok ekstrak etanol umbut rotan 1 g/kgbb. Kemudian hewan uji di aklimatisasi selama 7 hari dan dipuasakan selama 18 jam (tetap diberi minum).

Mencit yang telah dikelompokkan kemudian ditimbang berat badannya, lalu diukur suhu awal (*t_a*) pada rektal mencit. Kemudian semua mencit diinduksi dengan pepton 5% dengan dosis 0,01 ml/g BB secara subkutan. Kemudian suhu rektal mencit diukur kembali untuk mengetahui peningkatan suhu akibat penyuntikan pepton. Setelah mencit demam (kenaikan suhu sama dengan atau lebih dari 0,6°C), tiap mencit diberikan larutan uji secara oral dengan ketentuan kelompok 1 sebagai kontrol positif diberikan sirup parasetamol dengan dosis 65 mg/KgBB, kelompok 2 sebagai kontrol negatif diberikan aquadest, kelompok 3, 4 dan 5 sebagai kelompok ekstrak etanol umbut rotan diberikan larutan uji dengan dosis 0,25 g/kgbb; 0,5 g/kgbb dan 1 g/kgbb. Kemudian dilakukan pengukuran kembali suhu rektal mencit pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150 dan 180 (Ni'ammah dan Arifianto, 2018 dan Tawi dkk, 2019).

Analisa Data

Hasil pengamatan suhu rektal tiap kelompok uji di hitung persentase daya antipiretik dengan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Daya antipiretik} = \frac{t_0 - t_n}{t_0 - t_a} \times 100\%$$

Keterangan :

t_a = Suhu awal sebelum diinduksi pepton

t₀ = Suhu demam setelah diinduksi pepton

t_n = Suhu pada menit tertentu (30, 60,..... 180)

Kemudian dilakukan analisa data dengan secara statistik dengan *One Way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman

Tumbuhan rotan dikumpulkan dari Desa Kelakar, Kabupaten Kapuas Hulu, Kalimantan Barat. Adapun hasil determinasi tumbuhan rotan umbut menunjukkan tumbuhan rotan memiliki nama *spesies* berupa *Calamus rotang* L.

Pembuatan Simplisia Umbut Batang Rotan

Sebanyak 6,4 kg umbut pada batang rotan segar diolah menjadi simplisia. Simplisia yang sudah kering kemudian ditimbang dan diperoleh simplisia sebanyak 508,01 gram dengan persentase rendemen simplisia sebesar 7,94 %).

Pembuatan Ekstrak Umbut Batang Rotan

Sebanyak 507,39 gram serbuk simplisia umbut batang rotan yang sudah kering dimaserasi dengan etanol 96% hingga diperoleh ekstrak kental umbut batang rotan sebanyak 84,49 gram dengan persentase rendemen sebesar 16,65 %.

Skrining Fitokimia Ekstrak Umbut Batang Rotan

Ekstrak yang diperoleh kemudian dilakukan skrining fitokimia guna mengetahui kandungan metabolit yang terdapat dalam ekstrak tersebut. Adapun hasil skrining fitokimia ekstrak umbut pada batang rotan umbut dapat dilihat pada tabel 1 sebagai berikut :

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Umbut Batang Rotan

Golongan Senyawa	Ekstrak	
	Hasil	Pustaka (Ripa dkk, 2016)
Alkaloid	+	+
Flavonoid	+	+
Saponin	+	+
Tanin	-	-
Kuinon	-	-
Steroid/Triterpenoid	-	-

Keterangan :

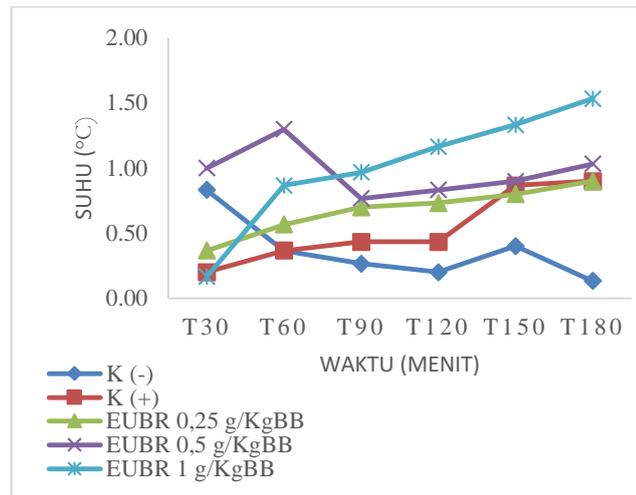
+ = Mengandung metabolit sekunder tersebut

- = Tidak mengandung metabolit sekunder tersebut

Berdasarkan hasil skrining fitokimia menunjukkan ekstrak umbut batang rotan mengandung metabolit sekunder alkaloid dan flavonoid yang diduga memiliki khasiat sebagai antipiretik.

Pengujian Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Umbut Batang Rotan

Adapun data rata-rata selisih penurunan suhu rektal mencit selama 180 Menit dibuat dalam bentuk grafik pada gambar 1 sebagai berikut :



Keterangan :

- K (-) = Kelompok kontrol negatif yang diberikan aquadest
- K (+) = Kelompok kontrol positif yang diberikan sirup parasetamol dosis 65 mg/KgBB
- EUBR 0,25 g/KgBB = Kelompok yang diberikan ekstrak umbut batang rotan dosis 0,25 g/KgBB
- EUBR 0,5 g/KgBB = Kelompok yang diberikan ekstrak umbut batang rotan dosis 0,5 g/KgBB
- EUBR 1 g/KgBB = Kelompok yang diberikan ekstrak umbut batang rotan dosis 1 g/KgBB

Gambar 1. Grafik Rata-Rata Selisih Penurunan Suhu Rektal Mencit selama 180 Menit

Data rata-rata selisih penurunan suhu rektal mencit selama 180 Menit pada tabel 3 menunjukkan bahwa terjadi penurunan suhu yang lebih besar pada semua kelompok uji termasuk kelompok kontrol positif mulai dari menit ke 60 setelah pemberian larutan uji dan dari data tersebut semakin terlihat jelas pada menit ke 180 dimana pada kelompok kontrol positif mengalami penurunan suhu sebesar 0,90°C; kelompok ekstrak umbut batang rotan dosis 0,25 g/KgBB mengalami penurunan suhu sebesar 0,90°C, kelompok ekstrak umbut batang rotan dosis 0,5 g/KgBB mengalami penurunan suhu sebesar 1,03°C dan kelompok ekstrak umbut batang rotan dosis 1 g/KgBB mengalami penurunan suhu sebesar 1,53°C sedangkan pada kelompok kontrol negatif hanya mengalami penurunan suhu sebesar 0,13°C. Berdasarkan data tersebut dapat dikatakan bahwa ekstrak umbut batang rotan memiliki khasiat/kemampuan dalam menurunkan suhu tubuh dimana semakin besar dosis ekstrak yang digunakan maka semakin besar kemampuan ekstrak dalam menurunkan suhu tubuh demam pada hewan uji.

Data hasil pengukuran suhu rektal mencit selama 180 menit kemudian digunakan untuk menghitung persentase daya antipiretik tiap kelompok uji. Rata-rata persentase daya antipiretik tiap kelompok uji dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut :

Tabel 2. Rata-Rata Persentase Daya Antipiretik Tiap Kelompok Uji

Kelompok Perlakuan	% Daya Antipiretik
K (-)	4,65 ± 8,05
K (+)	112,86 ± 2,48*
EUBR 0,25 g/KgBB	117,17 ± 0,87*
EUBR 0,5 g/KgBB	154,76 ± 4,12*
EUBR 1 g/KgBB	226,19 ± 20,62*

Keterangan :

- K (-) = Kelompok kontrol negatif yang diberikan aquadest
K (+) = Kelompok kontrol positif yang diberikan sirup parasetamol dosis 65 mg/KgBB
EUBR 0,25 g/KgBB = Kelompok yang diberikan ekstrak umbut batang rotan dosis 0,25 g/KgBB
EUBR 0,5 g/KgBB = Kelompok yang diberikan ekstrak umbut batang rotan dosis 0,5 g/KgBB
EUBR 1 g/KgBB = Kelompok yang diberikan ekstrak umbut batang rotan dosis 1 g/KgBB

Data rata-rata persentase daya antipiretik pada tiap kelompok uji menunjukkan semua kelompok uji memiliki kemampuan sebagai antipiretik dimana semakin besar dosis ekstrak yang digunakan maka semakin besar persentase daya antipiretik yang dihasilkan yakni mencapai 226,19% untuk ekstrak umbut batang rotan dosis 1 g/KgBB. Bahkan kelompok kontrol positif hanya memiliki persentase daya antipiretik sebesar 112,86% dan persentase tersebut lebih rendah dibandingkan dengan persentase daya antipiretik kelompok ekstrak umbut batang rotan dosis terkecil yaitu sebesar 117,17%.

Berdasarkan analisa statistik data pada tabel 4 menunjukkan semua kelompok uji memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Hal ini menandakan semua kelompok uji memiliki aktivitas sebagai antipiretik.

Aktivitas antipiretik dari ekstrak umbut pada batang rotan kemungkinan dikarenakan kandungan flavonoid dan alkaloid yang ada di dalam ekstrak tersebut. Senyawa flavonoid memiliki efek antipiretik dengan cara menghambat kerja enzim COX-3 di hipotalamus sehingga menurunkan set point thermic hipotalamus yang menyebabkan penurunan suhu tubuh (Zulfa dkk, 2017) sedangkan alkaloid mempunyai efek antiinflamasi dengan menghambat pelepasan histamin oleh sel mast, mengurangi sekresi IL-1 oleh monosit dan PAF pada platelet (Ningsih, D. dan Rezeki, E. S., 2018).

KESIMPULAN

Berdasarkan pengujian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol umbut batang rotan pada dosis 0,25 g/KgBB; 0,5 g/KgBB dan 1 g/KgBB memiliki aktivitas sebagai antipiretik

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Akademi Farmasi Yarsi Pontianak yang telah memberikan dukungan, dana dan tempat untuk melakukan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L., Lazo, J., dan Parker, K., 2006, *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics*, 11th ed, McGraw-Hill, New York.
- Guyton, A.C., 1990, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 5, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hanani, E., 2015, *Analisis Fitokimia*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Ifesinachi, P., 2013, Mechanism of Fever in Humans, *Int J Microbiol Immunol Res*, Volume 2 (5), 37-43.
- Ishida, T., Sato, T., Irifune, M., Tanaka, K., Nakamura, N., Nishikawa, T., 2017, Effect of Acetaminophen, A Cyclooxygenase Inhibitor, On Morris Water Maze Task Performance In Mice, *J Psychopharmacol*, Volume 21 (7), 757-67.
- Kurniati, N. F., Suwandi, D. W., dan Yuniati, S., 2018, Aktivitas Mukolitik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Kemangi dan Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah, *Pharmaceutical Sciences and Research*, Volume 5 (1), 7-13.
- Malik, F., Ningsi, A., Bafadal, M., Saktiani, D. N., Wahyuni., 2018, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Buah *Wualae (Etilingera elatior* (Jack) R.M.Smith) terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) Galur Balb/C, *Jurnal Farmasi, Sains dan Kesehatan, Pharmauho*, Volume 4 (1), 9-11.
- Naglaa, A. dan Elmaghraby, A.K., 2014, Comparison the Antipyretic Effect of Paracetamol, Metamizole, Sodium and Diclofenac Potassium in Breaking down Fever in Children, *J Am Sci*, Volume 10 (9), 253-257.
- Ningsih, D. dan Rezeki, E.S., 2018, Uji Aktivitas Antipiretik dan Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Daun Pepaya, *Jurnal Farmasi Indonesia*, Volume 2 (15), 101-108.
- Ni'ammah, U., dan Arifianto, N., 2018, Perbandingan Efektivitas Kaplet Antipiretik Dua Merek Dagang Parasetamol Dan Produk Generik Terhadap mencit (*Mus musculus*) Jantan, *Journal of Pharmaceutical Science and Medical Research (PHARMED)*, Volume 1 (2), 22-27.
- Ripa, F. A., Dash, P. R. dan Podder, A. K., 2016, Aktivitas Anti-diare dan Hipoglikemik Ekstak Metanol *Calamus rotang* L pada Tikus, *Jurnal Penelitian Farmakognosi*, Volume 3 (2), 33-40.
- Rivai, H., Nanda, P.E. dan Fadhillah, H., 2014, Pembuatan dan Karakterisasi Ekstrak Kering Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.), *Jurnal Farmasi Higea*, Volume 2 (6), 133-144
- Sherwood, L., 2001, *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

- Sherwood, L., 2013, *Energy Balanced Temperature Regulation*, in *Human Physiology : from Cells to Systems*, 8th ed, Cengage Learning, Belmont, CA.
- Syafitri, N.E., Bintang, M., dan Falah, S., 2014, Kandungan Fitokimia, Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Buah Harendong (*Melastoma affine* D.Don), *Current Biochemistry*, Volume 1(3), 105-115.
- Tawi, G. Y., Maarisit, W., Datu, O. S., dan Lengkey, Y.K., 2019, Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Awar-awar *Ficus septica* Burm F. Sebagai Antipiretik Terhadap Tikus Putih *Rattus norvegicus*, *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, Volume 2 (1), 1-9.
- Wash, D., 1997, *Kapita Selekta Penyakit dan Terapi*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Zulfa, N. R.A., Sastramihardja, H.S., dan Dewi, M.K., 2017, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Air Umbi Bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) pada Mencit (*Mus musculus*) Model Hiperpireksia, *Bandung Meeting on Global Medicine & Health (BaMGMH)*, Volume 1 (1), 37-41.