

PERBANDINGAN EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK BUAH BELIMBING DAN BENGKOANG (KAJIAN UJI INVITRO PADA TIKUS JANTAN YANG DIINDUKSI DEMAM)

Christin Rony Nayoan^{1,2}, Nur Syamsi²

¹Departemen IK THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako,

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako,

*Corresponding author: email: ch.lapadji@gmail.com

ABSTRAK

Antipiretik adalah obat yang dapat menurunkan suhu tubuh. Obat herbal dapat berasal dari tanaman yang dipercaya dapat menyembuhkan penyakit. Terdapat sekitar 90.000 jenis tanaman di Indonesia, 9.600 jenis diantaranya berkhasiat obat. Belimbing wuluh mengandung alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin, sedangkan bengkuang mengandung senyawa golongan isoflavon, saponin dan flavonoid. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan efek antipiretik dan konsentrasi dosis belimbing serta bengkuang. Penelitian ini merupakan eksperimental design pre post test control group design. Sampel 40 tikus wistar jantan dibagi 8 kelompok, yaitu K1 : kontrol negatif (Aquades), K2 : kontrol positif (paracetamol 45 mg/kgBB), K3 : ekstrak bengkuang dosis I (50,96 mg/KgBB), K4 : dosis II (101,9 mg/KgBB), K5 : dosis III (203,8 mg/KgBB), K6 : ekstrak belimbing dosis I (875 mg/KgBB) , K7: dosis II (1750 mg/KgBB), K8: dosis III (3500mg/KgBB). Pengamatan 8 kali pengukuran suhu rektal tikus. Uji one way ANOVA didapatkan $p < 0,0001$. Hasil Post Hoc Bonferonni kontrol positif tidak signifikan dengan kelompok 4,5 dan 8. Ekstrak etanol bengkuang dan belimbing berefek sebagai antipiretik, Ekstrak etanol bengkuang dosis 101,9 mg/KgBB , dosis 203,8 mg/KgBB dan etanol belimbing 3500 mg/kgBB, memiliki potensi efek antipiretik yang setara bahkan setara dengan obat standard.

Kata Kunci : Antipiretik, Obat Herbal, Bengkuang, Belimbing

ABSTRACT

Antipyretics are a class of drugs that reduce high body temperature. Medicinal or herbal plants believed to cure diseases. There are 90,000 types of plants in Indonesia, 9,600 have medicinal properties. Star fruit contains alkaloids, flavonoids, tannins and saponins, while jicama contains isoflavones, saponins and flavonoids. This research aims to prove the antipyretic effect and dose concentration of star fruit and jicama. This is an experimental research, pre-post test control group design. 40 male Wistar rats was divided into eight groups, K1: negative control (Aquades), K2: positive control (paracetamol 45 mg/kgBW), K3: jicama extract dose I (50.96 mg/KgBW), K4: dose II (101.9 mg/KgBW), K5: dose III (203.8 mg/KgBW), K6: star fruit extract dose I (875 mg/KgBW), K7: dose II (1750 mg/KgBW), K8: dose III (3500mg/KgBW). The observation was done eight times for rectal temperature of mice. The results of one-way ANOVA test showed $p < 0.0001$, The results of Post Hoc Bonferonni positive control group were not significantly different from groups 4.5 and 8. The extract of jicama and star fruit has an antipyretic effect at a dose of 101.9 mg/KgBW, a dose of 203.8 mg /KgBW and star fruit 3500 mg/kgBW, has a potential antipyretic effect that is equivalent to standard drugs.

Keywords: antipyretic, herbal medicine, jicama, star fruit

1. PENDAHULUAN

Antipiretik adalah golongan obat yang tujuannya untuk menurunkan suhu tubuh yang tinggi. Obat Antiinflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan salah satu obat yang bekerja sebagai antipiretik yang telah digunakan sejak lama dan telah terbukti efektif selama bertahun-tahun. Obat golongan ini bekerja dengan cara mencegah terbentuknya prostaglandin dengan menghambat enzim siklooksigenase. Beberapa obat dalam golongan ini termasuk Paracetamol, Ibuprofen dan Aspirin. Penelitian menyebutkan paracetamol sebagai pilihan obat pertama dalam penanganan nyeri dan inflamasi pada penggunaan jangka panjang dan dengan dosis yang tinggi, memiliki berbagai efek samping mulai dari hubungan yang lemah antara penggunaan paracetamol dan system kardiovaskular, system respirasi. Selain itu adanya risiko perdarahan system gastrointestinal atas dengan dosis parasetamol $\geq 2\text{-}3\text{g}$, dan pada pasien dengan gizi buruk pengobatan parasetamol dapat memberi efek hepatotoxic.¹

Tanaman obat atau tanaman herbal adalah bagian tertentu atau keseluruhan tanaman yang dipercaya dapat menyembuhkan penyakit. Hingga kini masyarakat Indonesia masih sering menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai terapi penyakit. Hal ini dikarenakan tanaman obat lebih aman, minim resiko atau efek samping, serta tidak membutuhkan banyak biaya. Indonesia memiliki sumber daya alam terbesar kedua di dunia karena keanekaragaman hayatinya. Terdapat sekitar 90.000 jenis tanaman di Indonesia, 9.600 jenis diantaranya berkhasiat obat dan 300 jenis telah digunakan sebagai

bahan obat tradisional oleh industri obat tradisional.²

Beberapa penelitian empiris mengenai pemanfaatan tanaman obat sebagai penurun demam di masyarakat sudah banyak dilaporkan khususnya di Sulawesi Tengah. Penelitian Tabe pada tahun 2019, melaporkan masyarakat Suku Togian di Kecamatan Talatako, Kabupaten Tojo Una-Una Sulawesi Tengah, memanfaatkan tanaman cocok bebek (*Bryophyllum pinnatum*) dan asam jawa (*Tamarindus indica L.*) sebagai obat penurun demam.³ Penelitian lainnya melaporkan masyarakat Suku Kaili Rai di Desa Taripa, Kecamatan Sindue, Kabupaten Donggala Sulawesi Tengah memanfaatkan bawang merah (*Allium cepa L.*) dan sereh (*Cymbopogon nardus L.*) sebagai obat penurun demam.⁴ Sedangkan penelitian tentang belimbing wuluh melaporkan tanaman tersebut dimanfaatkan sebagai antipiretik dan antihipertensi oleh Suku Mori di Kecamatan Petasia, Kabupaten Morowali Utara, Sulawesi Tengah.⁵

Penelitian *in vivo* tentang aktivitas antipiretik tanaman obat juga sudah sering dilakukan. Tanaman obat yang sudah terbukti memiliki aktivitas antipiretik pada hewan coba antara lain daun paliasa (*Kleinhovia hospita L.*)⁶, daun mengkudu (*Morinda citrifolia L.*)⁷, daun cabe rawit (*Capsicum annum L.*)⁸, daun pepaya (*Carica papaya L.*)⁹, daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)¹⁰ dan lain sebagainya.

Belimbing wuluh termasuk dalam famili Oxalidaceae. Bagian tanaman yang sering digunakan adalah daun, bunga, kulit batang serta buahnya. Tanaman ini banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti, diabetes, sariawan, gusi berdarah, batuk, jerawat, diare, reumatik sampai tekanan darah tinggi serta demam.¹¹ Berdasarkan hasil

uji skrining fitokimia diketahui bahwa buah belimbing wuluh mengandung alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin.¹² Mekanisme kerja alkaloid dan flavonoid sebagai antipiretik yaitu dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang mencegah pembentukan prostaglandin sebagai mediator peningkatan suhu tubuh. Sedangkan saponin menurunkan suhu tubuh dengan menghalangi ikatan antara eksogen yang masuk ke dalam tubuh pada reseptornya.¹³ Penelitian lain melaporkan ekstrak etanol buah belimbing wuluh dosis 1,75 g/kgBB memiliki aktivitas antipiretik yang efektif menurunkan suhu tubuh tikus yang demam.¹⁴

Ekstrak tanaman bengkuang memiliki efek antimikroorganisme terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan *Pseudomonas aeruginosa*, serta fungi *Candida albicans* hal ini disebabkan adanya kandungan flavonoid, saponin dan tannin.¹⁵ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa ekstrak bengkuang memiliki efek anti inflamasi, ditunjukkan dengan adanya penghambatan aktivitas protein PGE2, TNF- α , dan IL-1 β hal ini disebabkan adanya kandungan asam askorbat atau vitamin C pada bengkuang.¹⁶ Bengkuang terbukti mengandung senyawa golongan isoflavan, saponin dan flavonoid. 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.¹⁷

Obat sintetik cenderung memiliki efek samping baik efek samping minimal maupun mengancam nyawa, sehingga membutuhkan pengobatan alternatif baru yang lebih efektif, aman, dan rendah efek samping. Pengembangan obat alternatif yang masif diteliti adalah pengembangan

obat berbasis tumbuhan karena biokomponen tinggi yang terkandung didalamnya. Herbal yang dapat bekerja sebagai antipiretik adalah belimbing wuluh dan bengkoang. Namun seberapa besar dosis, presentase kandungan dalam ekstrak serta bagaimana bila kedua jenis herbal tersebut dibandingkan sebagai antipiretik belum banyak diketahui. Oleh karena itu, penelitian ini akan menginvestigasi mengenai efek antipiretik dan konsentrasi efektif dari ekstrak belimbing wuluh dan ekstrak bengkoang

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan penelitian *pre test and post test with control group design*. Penelitian dilakukan di laboratorium Farmakologi FK UNTAD. Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah Tikus (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar Jantan yang berusia 2-4 bulan dengan berat badan berkisar antara 20-30 gram dan dalam keadaan sehat dengan jumlah subyek per kelompok adalah 3 subyek. terdapat 8 kelompok, yaitu K1 : Kelompok kontrol negatif (Aquades), K2 : kelompok kontrol positif (paracetamol 45 mg/kgBB), K3 : Kelompok ekstrak bengkuang dosis I (50,96 mg/KgBB), K4 : Kelompok ekstrak bengkuang dosis II (101,9 mg/KgBB), K5 : Kelompok ekstrak bengkuang dosis III (203,8 mg/KgBB), K6 : Kelompok ekstrak belimbing dosis I (875 mg/KgBB), K7: Kelompok ekstrak belimbing dosis II (1750 mg/KgBB), K8: Kelompok ekstrak belimbing dosis III (3500mg/KgBB). Sehingga total subyek tikus (*Rattus norvegicus* L.) ditambah dengan pertimbangan DO (tikus mati atau kabur dari kandang) maka setiap subyek per kelompok 5 ekor tikus sehingga total

tikus galur wistar jantan sebanyak 40 ekor. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dengan nomor surat 4952 / UN 28.1.30 / KL / 2023.

Subyek atau hewan uji diadaptasikan dilaboratorium selama 6 hari. Pada hari percobaan dipuasakan selama 6 jam kemudian dilakukan injeksi vaksin DPT-HB-Hib 0,02 ml secara Intramuskular dan ditunggu hingga 180 untuk pengukuran suhu. Setelah tikus mengalami peningkatan suhu kemudian diberikan 8 perlakuan tersebut. Pengamatan dilakukan sebanyak 8 kali pengukuran suhu rektal tikus. Pengukuran pertama dilakukan sebelum diberikan perlakuan apapun untuk mengetahui suhu awal normal tikus. Pengukuran kedua dilakukan 2 jam setelah tikus diinjeksikan vaksin DPT yang bertujuan untuk mengetahui peningkatan suhu rektal tikus. Setelah itu, pengukuran suhu dilakukan sebanyak 6 kali setelah diberi perlakuan dalam rentang waktu 30 menit sampai menit ke 180 untuk mengetahui efek dari perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

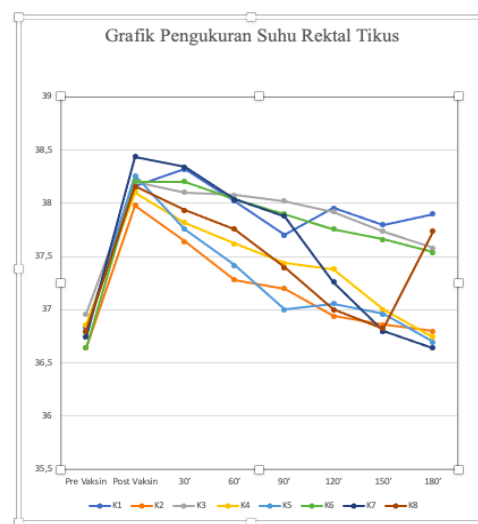
Hasil dari penelitian termuat daam Tabel.1 gambaran suhu tikus per kelompok perlakuan selama 8 kali pengukuran suhu dan ditampilkan dalam bentuk grafik gambar.1.

Tabel.1. Data hasil pengukuran suhu tikus tiap kelompok

Suhu Rektal Tikus									
Kel	Pre Vaksin	Post Vaksin	Suhu setelah perlakuan (°C)						Rata-rata
			30'	60'	90'	120'	150'	180'	
K1	36,84	38,16	38,32	38,02	37,7	37,96	37,8	37,9	37,84
K2	36,64	37,98	37,64	37,28	37,2	36,94	36,86	36,8	37,17
K3	36,96	38,2	38,1	38,08	38,02	37,92	37,74	37,58	37,83
K4	36,86	38,1	37,82	37,62	37,44	37,38	37	36,74	37,37

K5	36,8	38,26	37,76	37,42	37	37,06	36,96	36,7	37,25
K6	36,64	38,2	38,2	38,04	37,9	37,76	37,66	37,54	37,74
K7	36,74	38,44	38,34	38,04	37,88	37,26	36,8	36,64	37,52
K8	36,8	38,16	37,94	37,76	37,4	37	36,82	37,74	37,45
Rata-rata	36,79	38,19	38,02	37,78	37,57	37,41	37,21	37,21	

Sumber : Data Primer,2023



Gambar.1. Grafik pengukuran suhu rektal tikus

Pada tabel 1 terlihat rerata suhu tikus sebelum vaksin dan sesudah vaksin mengalami peningkatan artinya semua tikus dapat dilakukan penelitian karena telah terjadi proses induksi demam. Rerata suhu tikus setelah pengamatan selama 180 menit mengalami penurunan dan terjadi disemua kelompok., tetapi pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan terutama pada kelompok K4, K5, K7 dan K8, mengalami penurunan hingga seperti suhu sebelumnya.

Data hasil penelitian kemudian dilakukan Uji normalitas dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan didapatkan data terdistribusi normal. Sehingga, uji dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*. Adapun kesimpulan uji *One Way Anova* ditunjukkan pada tabel .2.

Tabel 2. Kesimpulan Uji One-way ANOVA

ANOVA summary	
F	10,42
Nilai p	<0,0001
Perbedaan Signifikan antar kolom (p < 0.05)	Ya
Sumber : Data Primer,2023	

Pada Tabel.2 menunjukkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kedelapan kelompok dengan nilai $p < 0,0001$. Berarti ada perbedaan antara kelompok perlakuan yang menunjukkan ada efek sebagai penurun demam pada kelompok perlakuan. Selanjutnya, dilakukan uji *post hoc* dengan menggunakan metode *Bonferroni multiple comparison test* untuk mengetahui perbedaan antar tiap kelompok perlakuan. Adapun hasil uji *post hoc Bonferroni*, terdapat pada tabel .3. sebagai berikut

Tabel.3. Hasil Bonferroni multiple comparison test

Bonferroni's multiple comparisons test	Mean Diff,	Significant	Adjusted P Value
K1 vs. K2	0,67	Yes	<0,0001
K1 vs. K3	0,0125	No	>0,9999
K1 vs. K4	0,4675	Yes	0,0062
K1 vs. K5	0,5925	Yes	0,0002
K1 vs. K6	0,095	No	>0,9999
K1 vs. K7	0,32	No	0,2451
K1 vs. K8	0,51	Yes	0,0019
-	-	-	-
K2 vs. K3	0,6575	Yes	<0,0001
-	-	-	-
K2 vs. K4	0,2025	No	>0,9999
-	-	-	-
K2 vs. K5	0,0775	No	>0,9999
K2 vs. K6	-0,575	Yes	0,0003

K2 vs. K7	-0,35	No	0,123
K2 vs. K8	-0,16	No	>0,9999
K3 vs. K4	0,455	Yes	0,0087
K3 vs. K5	0,58	Yes	0,0003
K3 vs. K6	0,0825	No	>0,9999
K3 vs. K7	0,3075	No	0,3234
K3 vs. K8	0,4975	Yes	0,0027
K4 vs. K5	0,125	No	>0,9999
-	-	-	-
K4 vs. K6	0,3725	No	0,0717
-	-	-	-
K4 vs. K7	0,1475	No	>0,9999
K4 vs. K8	0,0425	No	>0,9999
-	-	-	-
K5 vs. K6	0,4975	Yes	0,0027
-	-	-	-
K5 vs. K7	0,2725	No	0,6784
-	-	-	-
K5 vs. K8	0,0825	No	>0,9999
K6 vs. K7	0,225	No	>0,9999
K6 vs. K8	0,415	Yes	0,0247
K7 vs. K8	0,19	No	>0,9999

Pada Tabel 3. Uji *Post hoc Bonferroni multiple comparation* didapatkan perbedaan yang signifikan antar kelompok kontrol negatif dengan kelompok 4, 5 dan 8, Sedangkan pada kelompok kontrol positif tidak berbanding signifikan dengan kelompok 4,5,7 dan 8. Menunjukkan pada kelompok 4,5,dan 8 memiliki efek anti piretik yang setara dengan obat standard. Mengenai potensi efektifitas dari kelompok 4,5 dan 8 tidak ada perbedaan bermakna.

PEMBAHASAN

Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ekstrak buah belimbing wuluh dan ekstrak buah bengkuang. Bengkuang terbukti mengandung senyawa golongan isoflavon, saponin, dan flavonoid.¹⁷ Senyawa flavonoid sendiri memiliki efek antipiretik dengan cara menghambat kerja

enzim COX-3 di hipotalamus yang mengakibatkan penurunan suhu tubuh. Penelitian menguji fitokimia ekstrak umbi bengkuang didapatkan adanya kandungan senyawa metabolit alkaloid, flavonoid, dan saponin. Dimana diketahui flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang mempunyai bioaktivitas sebagai obat, bioaktivitas yang ditunjukkan antara lain efek antipiretik, analgetik dan antiinflamasi yang dapat menekan produksi PGE2 sehingga dapat menurunkan suhu tubuh.¹⁴

Hasil uji hipotesis *One Way Anova* untuk mengetahui apakah terdapat efektivitas ekstrak buah dan bengkoang dalam menurunkan suhu rektal tikus yang demam menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada tiap kelompok berdasarkan waktu pengamatan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan yang hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak buah belimbing wuluh 0,25 g dan 1 g memiliki efek antipiretik terhadap mencit yang diinduksi vaksin DPT.¹⁸ Penelitian lain juga melaporkan bahwa ekstrak etanol buah belimbing wuluh memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, dan saponin.¹⁹ Mekanisme kerja senyawa flavonoid dan alkaloid sebagai antipiretik melalui penghambatan enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin selaku mediator reaksi peningkatan suhu tubuh akan terhambat. Sedangkan saponin dalam menurunkan suhu tubuh diduga melalui penghambatan ikatan antara pirogen eksogen yang masuk ke dalam tubuh pada reseptornya.^{20,21}

Hasil dari penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang menyimpulkan bahwa terdapat efek antipiretik pada ekstrak bengkuang yang diberikan kepada tikus model hiperpireksia, dikarenakan terdapat kandungan flavonoid yang dapat menurunkan suhu tubuh.²² Mekanisme kerja flavonoid menghambat eicosanoid

sehingga terjadi pemblokiran jalur siklooksigenase yang dapat menghambat prostaglandin dan menyebabkan penurunan suhu tubuh.²³ Selaras dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa pada ekstrak umbi bengkuang memiliki potensi antiinflamasi dimana adanya penghambatan aktivitas protein PGE2 sehingga dapat terjadi efek penurunan suhu tubuh.¹⁶

Selanjutnya untuk melihat kelompok mana saja yang memiliki perbedaan signifikan dilakukan Uji *Post hoc Bonferroni multiple comparison* dan didapatkan kelompok bengkuang dosis 101,9 mg/KgBB, bengkuang dosis 203,8 mg/KgBB, dan belimbing wuluh dosis 3500 mg/kgBB merupakan kelompok dosis yang memiliki efek setara dengan obat standard. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang menguji efek antipiretik ekstrak buah belimbing wuluh dosis 500 mg/kgBB pada mencit. Hasilnya didapatkan ekstrak buah belimbing wuluh dosis 500 mg/kgBB kurang efektif sebagai antipiretik pada mencit yang demam. Apabila dosis tersebut dikonversi ke tikus maka menjadi 350 mg/kgBB. Sehingga sejalan dengan penelitian ini dimana dosis terkecil 875 mg/kgBB juga kurang efektif sebagai antipiretik pada tikus yang demam.²⁴ Beberapa penelitian menunjukkan hasil semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan maka efek yang ditimbulkan juga semakin besar.¹⁸ Hal ini disebabkan karena semakin tinggi dosis yang diberikan maka konsentrasi senyawa aktif pada ekstrak juga semakin tinggi dan kesempatan lebih besar untuk berikatan dengan reseptor.²⁵

Penelitian mengenai peningkatan dosis akan meningkatkan potensi menggunakan ekstrak meniran dosis 100 mg/200 gBB, 200 mg/200 gBB, dan 300mg/200 gBB. Hasilnya menunjukkan pemberian dosis tertinggi ekstrak meniran

sebesar 300 mg/200g BB memiliki pengaruh paling efektif sebagai antipiretik pada tikus yang demam.²⁶ Begitu pula pada penelitian lain menggunakan ekstrak etanol daun mengkudu dosis 18 g/KgBB, 36 g/KgBB, dan 72 g/KgBB. Hasilnya didapatkan ekstrak etanol daun mengkudu dosis tertinggi 72 g/KgBB memiliki kemampuan aktivitas sebagai antipiretik yang paling baik pada tikus yang demam.²⁷

Namun perlu diperhatikan bahwa meskipun peningkatan dosis obat pada dasarnya akan meningkatkan respon yang sebanding dengan peningkatan dosis, dosis yang semakin besar kemudian akan berhenti menyebabkan peningkatan efek karena sudah tercapai dosis yang sudah tidak dapat meningkatkan respon lagi.²⁵ Hal ini sering terjadi pada evaluasi aktivitas farmakologis dari bahan alam, terutama disebabkan oleh banyaknya komponen senyawa kimia yang berbeda yang terdapat pada material alam tersebut. Komponen-komponen ini sering bekerja sama sedemikian rupa untuk menimbulkan efek. Namun dengan peningkatan dosis, jumlah senyawa kimia yang dikandung semakin banyak sehingga menyebabkan efek yang tidak lagi linear dan justru dapat menurunkan efek yang diharapkan. Jumlah reseptor yang terbatas juga membatasi efek yang ditimbulkan, karena tidak semua obat dapat berikatan dengan reseptor. Akibatnya, meskipun dosis ditingkatkan, respon tidak bertambah.²⁸

Mengenai efek samping yang timbul dalam penelitian ini tidak ditemukan baik selama maupun sesudah penelitian dalam rentang waktu 24 jam, tikus tidak memperlihatkan adanya perilaku abnormal sebagai akibat dari efek samping pemberian ekstrak etanol buah belimbing wuluh. Tikus bergerak aktif

dan setelah 24 jam suhu tikus tetap dalam batas normal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian uji efek antipiretik ekstrak etanol buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi vaksin DPT, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan dosis 3500 mg/kgBB. dan Ekstrak etanol umbi bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) dengan dosis 101,9 mg/KgBB dan dosis 203,8 mg/KgBB mempunyai efek antipiretik pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi vaksin DPT. Antara Ekstrak etanol umbi bengkuang dosis 101,9 mg/KgBB, dosis 203,8 mg/KgBB dan etanol buah belimbing 3500 mg/kgBB, memiliki potensi efek antipiretik yang setara.

DAFTAR PUSTAKA

1. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2218-2230. doi:10.1111/BCP.13656
2. Larasati A, Marmaini M, Kartika T. INVENTARISASI TUMBUHAN BERKHASIAT OBAT DI SEKITAR PEKARANGAN DI KELURAHAN SENTOSA. *Indobiosains.* 2019;1(2):76-87. doi:10.31851/INDOBIOASAINS.V 1I2.3198
3. Suku E, Di T, Malenge P, et al. ETNOBOTANI SUKU TOGIAN DI PULAU MALENGE KECAMATAN TALATAKO, KABUPATEN TOJO UNA-UNA, SULAWESI

- TENGAH. *Biocelbes*. 2019;13(1). Accessed September 13, 2023. <https://bestjournal.untad.ac.id/index.php/Biocelbes/article/view/12868>
4. Wahyuni Bana SA, Khumaidi A, Pitopang R, et al. STUDI ETNOBOTANI TUMBUHAN OBAT PADA MAYARAKAT KAILI RAI DI DESA TARIPA KECAMATAN SINDUE KABUPATEN DONGGALA SULAWESI TENGAH. *Biocelbes*. 2016;10(2):1978-6417. Accessed September 13, 2023. <http://jurnal.untad.ac.id/jurnal/index.php/Biocelbes/article/view/7387>
5. Idris I, Ibrahim N, Nugrahani AW. STUDI TANAMAN BERKHASIAH OBAT SUKU MORI DI KECAMATAN PETASIA, PETASIA BARAT, DAN PETASIA TIMUR KABUPATEN MOROWALI UTARA SULAWESI TENGAH. *Biocelbes*. 2018;12(1). Accessed September 13, 2023. <https://bestjournal.untad.ac.id/index.php/Biocelbes/article/view/10025>
6. Desiana S, Yuliet Y, Ihwan I. EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK DAUN PALIASA (*Kleinhovia hospita* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus* L.) YANG DIINDUKSI VAKSIN DIFTERI PERTUSIS TETANUS. *Biocelbes*. 2018;12(1). Accessed September 13, 2023. <https://bestjournal.untad.ac.id/index.php/Biocelbes/article/view/10028>
7. Herdaningsih S, Oktaviyeni F, Utari I, et al. AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN MENGKUDU (*Morinda citrifolia* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PEPTON 5%. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2019;3(2):75-82. doi:10.37874/MS.V3I2.70
8. View of EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK DAUN CABE RAWIT (*Capsicum annum* L) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI VAKSIN Difteri Pertusis Tetanus. Accessed September 13, 2023. <https://bestjournal.untad.ac.id/index.php/Biocelbes/article/view/11567/8881>
9. Yopian SA, Bara R, Awaloei H, Wuisan J. UJI EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*). *eBiomedik*. 2014;2(1). doi:10.35790/EBM.V2I1.3691
10. Sedu A, Queljoe E De, Lebang JS. UJI EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus* L.). *PHARMACON*. 2020;9(4):595-600. doi:10.35799/PHA.9.2020.31370
11. Made Ria Isriyanthi N, Ligia Sastra E, Arif R, et al. Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) pada Tikus Putih Jantan (ANTIPYRETIC ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACT OF

- BELIMBING WULUH (AVERRHOA BILIMBI) IN MALE WHITE RAT). *Jurnal Veteriner*. 2018;18(4):597-603. doi:10.19087/JVETERINER.2017.18.4.597
12. Hutahaen TA, Nirmala A. PERBANDINGAN PARAMETER SPESIFIK DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN ALAMI PADA EKSTRAK BUAH BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) DAN EKSTRAK UMBI PORANG (*Amarphopallus ancophillus*) DENGAN METODE DPPH: COMPARISON OF SPECIFIC PARAMETERS AND NATURAL ANTIOXIDANT ACTIVITY IN WULUH STARFRUIT (*Averrhoa bilimbi* L.) AND PORANG TUBERS (*Amarphopallus ancophillus* Prain) EXTRACT USING DPPH METHOD. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2022;7(4):935-942. doi:10.37874/MS.V7I4.491
13. Suhartono E, Bakhriansyah M, Handayani R. Effect of *Stenochlaena palustris* extract on circulating endothelial cells *Marmota caligata* induced fever. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2010;0(0):166-170. doi:10.14499/INDONESIANJPH ARM0ISS0PP166-170
14. Made Ria Isriyanthi N, Ligia Sastra E, Arif R, et al. Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) pada Tikus Putih Jantan (ANTIPIRETIC ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACT OF BELIMBING WULUH (AVERRHOA BILIMBI) IN MALE WHITE RAT). *Jurnal Veteriner*. 2018;18(4):597-603. doi:10.19087/JVETERINER.2017.18.4.597
15. Rahminiwati M, Ramadhan J, Komala O, et al. Aktivitas Antimikroorganisme Ekstrak Etanol 70 % Biji Bengkuang Terhadap *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Candida Albican*. *Jurnal Sain Veteriner*. 2020;38(3):289-298. doi:10.22146/JSV.44589
16. Nasional T, Dirjen SK, Riset P, Kemenristekdikti P, Li W, Li N. Uji Sitotoksik dan Anti-Inflamasi Ekstrak Buah Bengkuang (*Pachyrizus erosus* (L.) Urb.) terhadap Sel RAW 264.7 yang Distimulasi Lipopolisakarida. *eBiomedik*. 2020;8(2). doi:10.35790/EBM.V8I2.31465
17. Lukitaningsih E, Holzgrabe U. BIOACTIVE COMPOUNDS IN BENGKOANG (*Pachyrhizus erosus*) AS ANTIOXIDANT AND TYROSINASE INHIBITING AGENTS. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2014;25(2):68. doi:10.14499/INDONESIANJPH ARM25ISS2PP68
18. Himran AH, Sabir M, Antipiretik E, Belimbing E. EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK BELIMBING WULUH (*Averrhoa Bilimbi*) TERHADAP MENCIT (*Mus Musculus*) YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT. *Medika Tadulako: Jurnal Ilmiah Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan*. 2017;3(1):1-10. Accessed September 13, 2023. <http://jurnal.untad.ac.id/jurnal/index.php/MedikaTadulako/article/view/8022>

19. Hutahaen TA, Nirmala A. PERBANDINGAN PARAMETER SPESIFIK DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN ALAMI PADA EKSTRAK BUAH BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) DAN EKSTRAK UMBI PORANG (*Amarphopallus ancophillus*) DENGAN METODE DPPH: COMPARISON OF SPECIFIC PARAMETERS AND NATURAL ANTIOXIDANT ACTIVITY IN WULUH STARFRUIT (*Averrhoa bilimbi* L.) AND PORANG TUBERS (*Amarphopallus ancophillus* Prain) EXTRACT USING DPPH METHOD. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2022;7(4):935-942. doi:10.37874/MS.V7I4.491
20. Suhartono E, Bakhriansyah M, Handayani R. Effect of *Stenochlaena palustris* extract on circulating endothelial cells *Marmota caligata* induced fever. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2010;0(0):166-170. doi:10.14499/INDONESIANJPHARM0ISS0PP166-170
21. Suwertayasa IMP, Bodhi W, Edy HJ. UJI EFEK ANTIPIRETİK EKSTRAK ETANOL DAUN TEMBELEKAN (*LANTANA CAMARA* L.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR. *PHARMACON*. 2013;2(3). doi:10.35799/PHA.2.2013.2375
22. Ro N, Zulfa A, Sastramihardja HS, Dewi K. Uji Efek Antipiretik Ekstrak Air Umbi Bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) pada Mencit (*Mus musculus*) Model Hiperpireksia. *Bandung Meeting on Global Medicine & Health (BaMGMH)*. 2017;1(1):37-41. Accessed September 13, 2023. <https://proceeding.unisba.ac.id/index.php/BaMGMH/article/view/917>
23. Inderiyani I, Herdaningsih S. UJI AKTIVITAS ANTIPIRETİK EKSTRAK ETANOL UMBUT BATANG ROTAN (*Calamus rotang* L.) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*). *Jurnal Komunitas Farmasi Nasional*. 2021;1(1):75-84. Accessed September 13, 2023. <https://jkfn.akfaryarsiptk.ac.id/index.php/jkfn/article/view/10>
24. (PDF) Analgesic and anti-pyretic activities of *Phyllanthus acidus* and *Averrhoa bilimbi* fruits methanolic extracts in mice. Accessed September 13, 2023. https://www.researchgate.net/publication/328978599_Analgesic_and_anti-pyretic_activities_of_Phyllanthus_acidus_and_Averrhoa_bilimbi_fruits_methanolic_extracts_in_mice
25. Katzung BG. *Katzung Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. McGraw-Hill Education.; 2018.
26. Jansen I, Wuisan J, Awaloei H. UJI EFEK ANTIPIRETİK EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) JANTAN YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT-HB. *eBiomedik*. 2015;3(1). doi:10.35790/EBM.V3I1.7427
27. Herdaningsih S, ... FOMS, 2019 undefined. Aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi pepton 5%. *ojs.stfmuhammadiyahcirebon.ac.id S Herdaningsih, F Oktaviyeni, I*

- UtariMedical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian, 2019•ojs.stfmuhammadiyahcirebon.ac.id. Accessed September 13, 2023.*
<http://ojs.stfmuhammadiyahcirebon.ac.id/index.php/iojs/article/view/70>
28. Tarigan I, ... BS... of P and, 2012 undefined. Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol herba suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) pada mencit jantan. *garuda.kemdikbud.go.id*. Accessed September 13, 2023. <https://garuda.kemdikbud.go.id/documents/detail/1437127>