

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%. Demam merupakan kondisi terjadinya kenaikan suhu tubuh di atas suhu normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun gaharu terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5% dan pada dosis berapa ekstrak etanol daun gaharu memiliki aktivitas antipiretik. Mencit diukur suhu tubuh awal dengan menggunakan *thermometer infrared* pada rektal mencit. 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 yaitu suspensi NaCMC 1% (kontrol negatif), suspensi parasetamol 65 mg/kgBB dan larutan ekstrak etanol daun gaharu dengan dosis 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB. Lalu diukur suhu rektalnya pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 dan 240. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun gaharu dengan dosis 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB memiliki aktivitas antipiretik yang ditunjukkan dengan hasil statistik dimana semua kelompok uji memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$) dengan persentase aktivitas antipiretik berturut - turut yaitu 87,14%; 92,21% dan 95,97%.

Kata kunci : Antipiretik, Ekstrak etanol Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L), Mencit putih jantan (*Mus musculus* L).

ABSTRACT

Antipyretic activity test of ethanol extract of agarwood leaves (*Aquilaria malaccensis* L) has been conducted on male white mice (*Mus musculus* L) induced by 5% peptone. Fever is a condition where the body temperature rises above normal temperature. This study aims to determine the antipyretic activity of ethanol extract of agarwood leaves against male white mice (*Mus musculus* L) induced by 5% peptone and at what dose ethanol extract of agarwood leaves has antipyretic activity. Mice are measured initial body temperature using an infrared thermometer in the rectal mice. 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 test solutions orally, namely 1% NaCMC suspension (negative control), 65 mg/kgBB paracetamol suspension and agarwood leaf ethanol extract solution at doses of 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB and 250 mg/kgBB. Then measured rectal temperature at minutes 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 and 240. The results showed that ethanol extract of agarwood leaves with doses of 150 mg / kgBB, 200 mg / kgBB and 250 mg / kgBB had antipyretic activity as shown by statistical results where all test groups had significant differences from the negative control group ($p < 0.05$) with the percentage of antipyretic activity respectively 87.14%; 92.21% and 95.97%.

Keywords: Antipyretic, ethanol extract of agarwood leaves (*Aquilaria malaccensis* L), male white mice (*Mus musculus* L).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam adalah kenaikan suhu badan di atas standar yang timbul akibat kerusakan oleh pusat pengaturan suhu badan di hipotalamus, temperatur badan standar pada rentang 36°C sampai 37°C. Kenaikan suhu badan pada kondisi patologi yang dimulai dengan pembebasan suatu zat pirogen endogen atau sitotoksin sebagai interleukin-1 yang mempercepat pengeluaran prostaglandin yang berlebihan di area preoptik hipotalamus (Faizah, Kundarto & Sasongko, 2021). *World Health Organization* (WHO) memprediksi total kejadian demam di penjuru dunia berkisar 16 hingga 33 juta dengan 500 sampai 600 ribu orang meninggal pertahunnya (WHO, 2018), dan menurut data dari Kemenkes RI tahun 2021 menyatakan bahwa angka demam pada anak di Indonesia sebesar 52.506 kasus.

Demam bisa diobati dengan mengonsumsi obat penurun panas atau antipiretik. Antipiretik yaitu obat yang bisa menurunkan suhu badan yang tinggi (Faizah, Kundarto & Sasongko, 2021). Obat penurun panas yang umum digunakan yaitu parasetamol (Fatan, Hilmi & Salman, 2023). Menurut Aberg, Lacy & Amstrong (2009) parasetamol memiliki efek samping yang merugikan diantaranya penggunaan dalam jangka panjang dan dosis berlebih dapat menyebabkan gangguan fungsi hati dan ginjal. Obat penurun panas beroperasi dengan cara memulihkan manfaat thermostat ke tempat biasa di hipotalamus, cara kerjanya adalah melepaskan panas dengan cara peningkatan peredaran darah ke perifer yang diikuti pelepasan keringat. Tidak hanya itu, obat penurun panas juga bisa menyebabkan pembentukan prostaglandin serta berinteraksi dengan enzim

siklooksigenase, kemudian kadar prostaglandin berkurang di area thermostat sehingga mengakibatkan penurunan suhu badan. Dan suhu badan yang berkurang itu disebabkan oleh fungsi obat tersebut pada sistem saraf pusat (Fatan, Hilmi & Salman, 2023).

Pada masa sekarang, ketertarikan masyarakat untuk menggunakan obat yang bersumber dari alam sangat tinggi dan efek sampingnya pun sangat rendah (Widyaningrum & Ningrum, 2023). Salah satunya adalah tanaman gaharu (*Aquilaria malaccensis* L). Tanaman gaharu berkhasiat sebagai antibakteri, antidiabetik, antiinflamasi, antirayap, dan antioksidan. Selain itu tanaman gaharu juga digunakan untuk bahan baku pengobatan, kosmetik, dupa, parfum, serta pengawet untuk berbagai macam aksesoris (Ulfah, Prastiwi & Hayati, 2021). Menurut Suhardiman & Budiana (2023) menyatakan bahwa hasil skrining fitokimia pada daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpenoid. Senyawa kimia yang diduga mempunyai aktivitas antipiretik yaitu flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin. Mekanisme flavonoid sebagai antipiretik yaitu dengan cara menekan TNF- α atau senyawa terikat dan menghambat asam arakhidonat yang mengakibatkan berkurangnya kadar prostaglandin sehingga meringankan terjadinya demam (Kurniawati, 2018). Mekanisme alkaloid yaitu membebaskan atau melewati blokade reseptor dopaminergik, yang berbeda dengan NSAID konvensional yang bisa menghambat prostaglandin (Kesumawati & Ceriana, 2020). Tanin juga bisa berkhasiat sebagai antipiretik dengan cara menghambat asam arakhidonat dalam biosintesis prostaglandin, sedangkan mekanisme saponin dapat menghambat enzim COX-2 sehingga proses prostaglandin akan terganggu, yang selanjutnya kadar

prostaglandin di dalam hipotalamus akan berkurang sehingga demam turun (Kurniawati, 2018).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian “Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) Terhadap Mencit Putih (*Mus musculus* L) Jantan Yang Diinduksi Pepton 5%”.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5% ?
2. Berapakah dosis ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5% ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.
2. Untuk mengetahui pada dosis berapa ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Untuk membuktikan bahwa uji ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus*

musculus L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

2. Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Sebagai data awal bagi peneliti selanjutnya dalam bidang farmakologi mengenai uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

3. Bagi Masyarakat

Untuk memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan antipiretik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Deskripsi Tumbuhan

2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan

Klasifikasi dari tumbuhan gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) dan gambar dari tanaman gaharu dapat dilihat pada gambar 1 :

- Kerajaan : Plantae
- Divisi : Tracheophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Ordo : Malvales
- Famili : Malvaceae
- Genus : *Aquilaria* Lam
- Spesies : *Aquilaria malaccensis* Lam (Ulfah, Prastiwi & Hayati, 2021).



Gambar 1 Tanaman Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L)
(Dokumentasi Pribadi, 2023)

2.1.2 Morfologi Tumbuhan

Tumbuhan gaharu merupakan tumbuhan yang mempunyai nama latin *Aquilaria malaccensis* L. Pohon gaharu mempunyai nama lokal yang diberi nama garu. Tumbuhan ini sebagai turun - temurun yang dimanfaatkan oleh masyarakat Dayak menjadi tumbuhan obat - obatan. Tumbuhan ini memiliki ciri khas yaitu batangnya tidak berbanir, lurus dan kayunya keras. Tajutnya berbentuk bulat, lebar serta percabangan yang berposisi mendatar. Ciri kayunya yang mempunyai karakteristik tinggi yaitu pada gubalnya yang mempunyai warna hitam pekat, rata dan berbau harum pada saat di potong. Sementara itu, kayu gaharu yang mempunyai karakteristik rendah mempunyai ciri - ciri pada gubal kayunya lebih mempunyai warna kecoklatan dan berbau harum yang di dapatkan tidak sama kuat dengan kayu pohon gaharu yang berkarakteristik tinggi (Yanti *et al*, 2020).

Menurut Setyaningrum & Saparinto (2014) *Aquilaria malaccensis* L mempunyai kulit kayu pohon berwarna putih serta licin. Pohonnya bisa memperoleh tinggi sampai 40 m dan lingkar batang kira - kira 60 cm. Ciri yang bisa diketahui yaitu memiliki daun berukuran panjang 5 sampai 8 cm serta lebarnya 3 sampai 4 cm. Daunnya berbentuk lonjong memanjang dan di ujung daunnya meruncing. Dan warna daunnya hijau berkilau. Bunganya akan mekar di ketiak daun dan ujung cabang. Buahnya berbentuk lonjong, panjangnya sekitar 5 cm dan lebarnya 3 cm. Biji buahnya berbentuk bulat yang dilapisi dan ditumbuhi bulu halus berwarna kemerahan. Spesies *Aquilaria malaccensis* L mencapai tinggi sampai 40 m dan lingkar batang 80 cm, pada lokasi yang sesuai. Tumbuhan ini tumbuh dengan bagus di ketinggian hingga 750 meter di atas permukaan laut.

2.1.3 Metabolite Sekunder

Hasil penelitian dari Ulfah, Prastiwi & Hayati (2021) kandungan senyawa yang ada pada daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) yaitu flavonoid, tanin, steroid atau triterpenoid. Dan menurut Suhardiman & Budiana (2023) menyatakan bahwa hasil skrining fitokimia pada daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, steroid dan triterpenoid.

2.2 Ekstraksi

2.2.1 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi yaitu metode perpindahan suatu zat atau zat terlarut dari larutan aslinya ataupun padatan kedalam pelarut khusus yang berdasarkan kekuatan pelarutnya untuk melarutkan komponen-komponen yang terdapat di dalam campuran. Metode ini tentu berproses hingga terbentuk kestabilan konsentrasi serta terbentuknya ekstrak. Ekstrak yaitu produksi hasil dari mengembalikan zat aktif sesudah metode ekstraksi memerlukan pelarut, yang dimana pelarut yang dipakai diuapkan lagi hingga menjadi kental (Firmansyah, Agustien & Fadilah, 2023).

2.2.2 Metode Maserasi

Metode yang digunakan dalam proses ekstraksi ini yaitu menggunakan metode maserasi. Maserasi adalah metode yang melibatkan perendaman sampel dalam pelarut organik yang menggunakan suhu ruang. Metode ini lebih bermanfaat untuk isolasi senyawa alami karena dengan merendam sampel tanaman dapat terjadi hancurnya dinding sel yang berdampak pada perbedaan menekannya diantara didalam serta diluar sel akibatnya metabolit sekunder yang terdapat didalam sitoplasma dapat larut dengan pelarut organik serta ekstraknya juga dapat sempurna dikarenakan bisa diatur lamanya perendaman yang dilaksanakan.

Penentuan pelarut sebagai metode maserasi dapat menyerap efektifitas yang tinggi dan melihat kelarutan zat murni dari bahan alami pelarutnya (Firmansyah, Agustien & Fadilah 2023).

2.3 Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia merupakan langkah awal yang dapat mendukung penelitian. Dan menurut Suhardiman & Budiana (2023) menyatakan bahwa hasil skrining fitokimia pada daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, steroid dan triterpenoid. Untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder, dilakukan uji fitokimia dengan menggunakan reagen untuk mendeteksi senyawa berikut :

a. Skrining Fitokimia Alkaloid

Sebanyak 0,1 gram ditambahkan 10 mL kloroform dan ditambahkan beberapa tetes ammonia. Dipisahkan hasil kloroform dan diasamkan dengan beberapa tetes H_2SO_4 pekat, fraksi asam diambil dan dibagi menjadi 3 tabung. Kemudian ditambahkan pereaksi Mayer, Dragendrof dan Wagner masing-masing pereaksi sebanyak 1 tetes, hasil positif alkaloid ditandai dengan terbentuknya endapan putih pada pereaksi Mayer, endapan merah pada pereaksi Dragendrof dan endapan coklat pada pereaksi Wagner (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

b. Skrining Fitokimia Flavoniod

Sebanyak 0,5 gram ekstrak dilarutkan dalam 5mL etanol 96%. Larutan sampel diambil 2 mL, ditambahkan 0,1 gram serbuk magnesium dan ditambahkan 10 tetes HCL pekat dari sisi tabung serta dikocok perlahan hingga terbentuk warna merah atau jingga yang terbentuk menunjukkan adanya flavonoid (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

c. Skrining Fitokimia 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 (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

d. Skrining Fitokimia Tanin

Sebanyak 1 gram ekstrak ditambahkan 10 mL aquadest kemudian di didihkan. Ditunggu hingga dingin. Setelah dingin, filtrat di tambah 5 mL FeCl_3 1% (b/v). Apabila terjadi perubahan warna menjadi biru tua atau hitam kehijauan berarti sampel mengandung tannin (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

e. Skrining Fitokimia Steroid dan Triterpenoid

Skrining senyawa steroid dan triterpenoid dilakukan dengan menggunakan campuran asetat anhidrida dan asam sulfat pekat, yang biasa dikenal dengan reagen Lieberman-Burchard. Pengujian dilakukan dengan menambahkan 10 tetes asetat anhidrida dan 2 tetes asam sulfat pekat ke dalam 1 gram sampel uji yang dilarutkan dalam aseton. Selanjutnya, kocok sampel uji dan diamkan selama beberapa menit. Perubahan warna terjadi ketika suatu reaksi terjadi. Jika terlihat warna merah dan ungu, tes tersebut dianggap positif mengandung triterpenoid dan jika terlihat hijau dan biru, tes tersebut dianggap positif mengandung steroid (Nurcholis *et al*, 2022).

2.4 Demam

2.4.1 Definisi Demam

Demam merupakan salah satu ciri penyakit yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh diatas normal. Suhu mulut normal yaitu 35,8 °C sampai 37,3 °C dan suhu rektalnya kira-kira 0,3 °C sampai 0,5 °C. Demam dapat menyebabkan gangguan didalam otak seperti zat beracun yang menyebabkan pengendalian suhu tubuh

misalnya seperti bakteri, tumor otak atau kekurangan cairan (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

2.4.2 Etiologi Demam

Demam bisa timbul karena infeksi atau penyebab non-infeksi. Peningkatan suhu tubuh yang diakibatkan infeksi dapat menyebabkan timbulnya bakteri, virus, jamur, maupun parasit. Sedangkan demam yang timbul karena penyebab non infeksi dapat diakibatkan oleh berbagai faktor seperti kondisi lingkungan misalnya (suhu lingkungan luar yang sangat tinggi dan proses penumbuhan gigi), gangguan autoimun (radang sendi, lupus eritematosus sistemik, vaskulitis dan lainnya), penyakit keganasan (penyakit limfoma hodgkin, limfoma non hodgkin, leukemia dan lainnya) dan mengkonsumsi obat (antibiotik, difenilhidantoin, dan antihistamin) (Usman, 2019).

2.4.3 Patofisiologi Demam

Demam disebabkan oleh keberadaan sebuah zat yang disebut dengan pirogen. Pirogen merupakan sesuatu zat yang bisa mengakibatkan peningkatan suhu tubuh. Pirogen dibedakan menjadi dua macam yaitu pirogen eksogen dan pirogen endogen. Pirogen eksogen merupakan pirogen yang muncul diluar badan penderita. Contohnya adalah sebuah mikroorganisme, seperti toksin dan mikroorganisme utuh. Salah satu contoh pirogen eksogen klasik yaitu endotoksin lipopolisakarida, yang diproduksi oleh bakteri gram negatif. Sedangkan pirogen endogen merupakan pirogen yang muncul didalam badan penderita. Contohnya adalah seperti IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN. Sumber pirogen endogen tersebut seperti monosit, neutrofil dan limfosit, namun sel lain juga dapat melepaskan pirogen endogen bila distimulasi (Usman, 2019).

Pirogen eksogen dan zat asing yang masuk ke dalam tubuh dikelilingi, diikat dengan imunoglobulin dan komplemen serta difagositosis oleh makrofag. Proses ini melepaskan banyak sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , Interferon (IFN) yaitu bekerja pada area preoptik di hipotalamus anterior. Sitokin menyebabkan pelepasan asam arakidonat dari membran fosfolipid dengan bantuan enzim fosfolipase A2. Asam arakidonat kemudian diubah menjadi prostaglandin melalui peran enzim *siklooksigenase 2* (COX-2). Prostaglandin terbentuk secara langsung atau melalui pelepasan siklik adenosin monofosfat (cAMP), yang meningkatkan suhu termostat sistem saraf pusat dan menyebabkan demam (Nurfitriah *et al*, 2021).

2.4.4 Jenis-jenis Demam

Menurut Sudoyo (2009) banyak sekali tipe demam yang sering dijumpai pada masyarakat adapun tipe demam adalah sebagai berikut :

a. Demam septik

Demam septik adalah peningkatan suhu tubuh yang berangsur naik ke tingkat yang sangat tinggi pada malam hari dan berangsur turun kembali pada pagi hari. Demam septik seringkali disertai gejala seperti menggigil dan berkeringat.

b. Demam remiten

Pada demam remiten suhu tubuh bisa turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu tubuh normal. Perbedaan suhu yang dapat dicapai pada demam remiten hanya maksimal dua derajat, dimana pada suhu derajat tidak sebesar pada demam septik.

c. Demam intermiten

Pada demam ini, penurunan suhu yang terjadi dapat menyentuh nilai normal ambang batas suhu tubuh, terjadi selama beberapa jam dalam jangka waktu satu hari. Jika demam ini terjadi selama dua hari sekali demam disebut demam tersiana dan bila terjadi dua hari demam di antara dua demam disebut dengan kuartana.

d. Demam kontinyu

Pada demam jenis ini, demam yang berlangsung sepanjang hari dimana suhu penderita tetap berada di atas batas normal selama sehari atau bahkan lebih, tetapi suhu tidak akan mengalami perubahan terlalu drastis.

e. Demam siklik

Pada tipe demam siklik, suhu tubuh meningkat selama beberapa hari yang diikuti periode demam dan berlangsung untuk beberapa hari, kemudian kembali normal.

2.5 Antipiretik

2.5.1 Definisi Antipiretik

Antipiretik merupakan suatu obat atau zat-zat yang digunakan untuk menurunkan panas. Obat antipiretik berfungsi untuk mengurangi suhu badan yang disebabkan oleh demam atau tingginya suhu badan. Suhu standar pada badan manusia biasanya berkisar pada 36 hingga 37°C. Pada umumnya obat pereda nyeri juga memiliki efek sebagai penurun panas dan begitu juga sebaliknya, obat penurun panas juga dapat meredakan nyeri bagi penderita. Setiap obat tergantung lagi dari efek yang mana yang lebih berpengaruh. Seperti acetaminofen dan aspirin yang cenderung lebih berpengaruh dalam efek antipiretik dibandingkan dengan efek analgesiknya (Nurfitriah *et al*, 2021).

2.5.2 Obat Antipiretik

Saat terjadi demam, pirogen endogen (interleukin-1) dilepaskan oleh leukosit dan bekerja langsung pada pusat termoregulasi di hipotalamus untuk meningkatkan suhu badan manusia sebagai respon terhadap infeksi atau penyakit. Mekanisme kerja obat antipiretik yaitu mengembalikan fungsi termostat hipotalamus ke posisi normal. Mekanismenya adalah pelepasan panas melalui peningkatan aliran darah ke area perifer dan peningkatan produksi keringat. Mekanisme tersebut melibatkan aktivitas antipiretik dalam memicu pembentukan prostaglandin melalui pengikatan enzim *siklooksigenase*. Hal ini mengurangi kadar prostaglandin di daerah termostat yang menyebabkan penurunan suhu badan merupakan akibat kerja obat pada sistem saraf pusat (Fatan, Hilmi & Salman, 2023).

Golongan obat antipiretik terbagi menjadi beberapa turunan yaitu:

1. Turunan Pirazolon

Aminopirin (fenazon), antipirin (amidopirin), dipiron dan metampiron (antalgin) termasuk ke dalam golongan pirazolon. Metampiron (antalgin) merupakan derivat metansulfonat dan amidopirina yang bekerja terhadap susunan saraf pusat dengan mengurangi sensitivitas reseptor yang mempengaruhi pusat pengatur suhu tubuh dan rasa nyeri. Obat ini memiliki efek sebagai antipiretik, analgesik, dan anti inflamasi. Pada saat ini obat aminopirin (fenazon), antipirin (amidopirin) jarang digunakan atau tidak dianjurkan karena memiliki efek toksik dari pada dipiron. Obat dipiron memiliki khasiat sebagai antipiretik, analgesik (Akhsani *et al*, 2021).

2. Turunan Asam Salisilat

Turunan asam salisilat merupakan asam asetil salisilat (asetosal), benorilat dan salisilamida. Obat golongan ini bisa menurunkan suhu tubuh tanpa menurunkan suhu tubuh normal serta menurunkannya secara efektif dan cepat. Dosis umum meningkatkan konsumsi oksigen dan merangsang metabolisme. Pada dosis toksik, efek antipiretiknya menyebabkan dehidrasi (Faisal, 2018).

3. Turunan Anilin

Turunan anilin adalah asetaminofen atau parasetamol. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan kata parasetamol merupakan golongan obat bebas. Parasetamol merupakan terapi obat alternatif dan relatif dibandingkan ibuprofen. Mekanisme kerja parasetamol terbukti lebih cepat menghambat sintesis prostaglandin dengan menghambat kerja enzim peroksidase. Oleh karena itu, penghambatan enzim peroksidase mencegah terjadinya biosintesis prostaglandin (Meilina *et al*, 2023).

4. Turunan Asam Organik

Turunan asam organik adalah ibuprofen. Merupakan obat yang berkhasiat sebagai antipiretik, analgesik dan antiinflamasi. Mekanisme kerja ibuprofen yaitu menginhibisi isoenzim COX-1 dan COX-2 dengan cara mencegah konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Efek samping penggunaan ibuprofen secara oral antara lain diare, mual, muntah, sakit kepala, sakit perut, dan pendarahan lambung. Efek samping ini bisa memburuk jika digunakan berulang kali (Ermawati & Prilantari, 2019).

2.6 Penginduksi Demam (Pepton)

Penginduksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pepton 5%, yang digunakan untuk menaikkan suhu tubuh mencit. Pepton adalah protein terhidrolisis yang digunakan sebagai agen penginduksi demam pada mencit. Pemberian protein dalam jumlah berlebihan secara subkutan pada mencit dapat memiliki sifat racun dan berperan sebagai pirogen, yang berarti dapat mempengaruhi keseimbangan suhu tubuh. Protein yang mengandung pepton dianggap pirogen dan dapat dikenali sebagai benda asing oleh sistem kekebalan tubuh, sehingga menimbulkan respons stimulasi di pusat pengatur suhu tubuh. Cara kerja pepton yaitu dengan merangsang hipotalamus untuk meningkatkan produksi prostaglandin sehingga menyebabkan peningkatan suhu tubuh (Alim *et al*, 2023).

2.7 Mencit (*Mus musculus* L)

Menurut Nugroho (2018) mencit adalah hewan dari keluarga hewan pengerat. Mencit liar atau *Mus musculus* L merupakan spesies yang sama dengan mencit laboratorium. Semua galur mencit laboratorium adalah keturunan tikus liar setelah melalui pembiakan selektif.

Mencit memiliki banyak keunggulan sebagai hewan laboratorium, antara lain siklus hidup yang relatif singkat, jumlah kelahiran yang banyak dalam satu waktu, variasi sifat yang besar, dan kemudahan penanganan. Mencit memiliki bulu pendek berwarna putih halus dan ekor kemerahan yang lebih panjang dari badan dan kepalanya. Ciri - ciri lain yang dimiliki mencit pada umumnya antara lain tekstur bulunya lembut dan halus, bentuk moncongnya mengerucut terpotong, bentuk badannya agak silindris memanjang ke belakang, warna bulunya putih, matanya merah, ada ekornya berwarna merah muda (Nugroho, 2018).

Klasifikasi mencit (*Mus musculus* L) dan gambar mencit dapat dilihat pada gambar 2 :

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Sub filum : Vertebrata
Class : Mamalia
Sub class : Theria
Ordo : Rodentia
Sub ordo : Myomorpha
Famili : Muridae
Sub family : Murinae
Genus : Mus
Species : *Mus musculus* L (Nugroho, 2018).



Gambar 2. Mencit Jantan (*Mus musculus* L)
(Dokumentasi Pribadi, 2023)

2.8 Uraian Bahan

2.8.1 Parasetamol

Nama resmi : Acetaminophenium

Nama lain : Asetaminofen, parasetamol

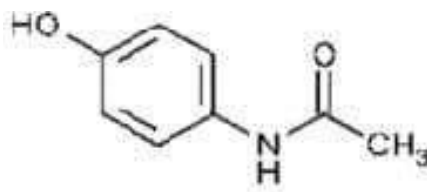
Pemerian : Hablur atau serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit.

Kelarutan : Larut dalam 70 bagian air, dalam 7 bagian etanol (95%) P, dalam 13 bagian *aseton P*, dalam 40 bagian *gliserol P* dan dalam 9 bagian *propilenglikol P*, larut dalam larutan alkali hidroksida.

Khasiat : Analgetikum, Antipiretikum.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya (Depkes RI, 1979)

Menurut Aberg, Lacy & Amstrong (2009) parasetamol memiliki onset antipiretik < 1 jam, durasinya sekitar 4 - 6 jam, konsentrasi dalam plasma waktunya mencapai puncak 10 - 60 menit dan waktu paruh dalam plasma sekitar 1 - 3 jam, dan dosis oral parasetamol yang biasa sebesar 325 sampai 1000 mg (secara rektal 650 mg), dosis total harian tidak boleh melebihi 4000 mg. Untuk anak – anak, dosis tunggal sebesar 40 sampai 480 mg, bergantung pada usia dan bobot badan, tidak boleh lebih dari lima dosis diberikan dalam 24 jam. Dosis 10 mg/kg dapat juga digunakan (Goodman & Gilman, 2014). Struktur kimia parasetamol dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Struktur Kimia Parasetamol
(Depkes RI, 2020)

2.8.2 NaCMC

Nama resmi : Natrii Carboxymethylcellulosum

Nama lain : Natrium Karboksimetilselulosa

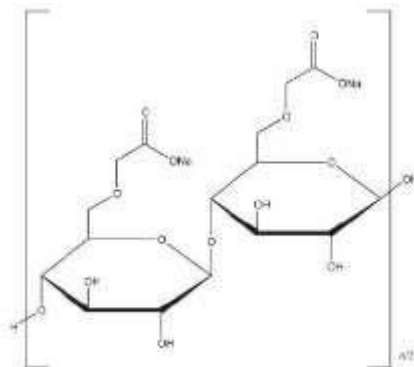
Pemerian : Serbuk atau butiran, putih atau putih kuning gading, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopik.

Kelarutan : Mudah medispersi dalam air, membentuk suspensi koloidal, tidak larut dalam *etanol* (95%) *P*, dalam *eter P* dan dalam pelarut organik lain.

Khasiat : Zat tambahan.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 1979).

Struktur kimia NaCMC dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Struktur Kimia NaCMC
(Aberg *et al*, 2009)

2.8.3 Aquadest

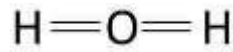
Nama resmi : Aqua Destillata

Nama lain : Air suling

Pemerian : Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, tidak mempunyai rasa.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik (Depkes RI, 1979).

Rumus kimia aquades dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Rumus Kimia Aquadest
(Depkes RI, 1979)

2.8.4 Etanol 96%

Nama resmi : Aethanolum

Nama lain : Etanol, alkohol

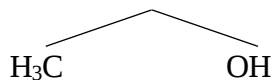
Pemerian : Cairan tak berwarna, jernih, mudah menguap dan mudah bergerak,
bau khas, rasa panas.

Kelarutan : Sangat mudah larut dalam air, dalam *kloroform* dan dalam *eter P*.

Khasiat : Zat tambahan.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, ditempat sejuk
jauh dari nyala api (Depkes RI, 1979).

Rumus kimia etanol dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Rumus Kimia Etanol
(Aberg *et al*, 2009)

2.8.5 Aqua Pro Injeksi

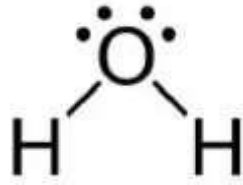
Nama resmi : Aqua Sterile Pro Injectionea

Nama lain : Aqua pro injeksi

Pemerian : Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, tidak mempunyai rasa.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup kedap (Depkes RI, 1995).

Rumus kimia aqua pro ijeksi dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Rumus Kimia Aqua Pro Injeksi
(Depkes RI, 1995)

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah sarung tangan, gelas ukur 100 mL, gelas beaker 50 mL, timbangan analitik, neraca *ohauss*, batang pengaduk, sendok *stainless*, sendok tanduk, kertas perkamen, spidol, wadah/toples pengamatan, spuit 1-2 mL, pipet tetes, plat tetes, cawan penguap, tabung reaksi, rak tabung reaksi, syringe, sonde oral, *stopwatch*, *aluminium foil*, *vacuum rotary evaporator*, nampan, ayakan mesh 40, mortir, stamper, *hot plate*, *thermometer infra red*.

3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk melaksanakan penelitian kali ini adalah daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L), etanol 96%, aquadest, NaCMC, tablet parasetamol, pepton, hewan uji mencit putih (*Mus musculus* L) usia 2 - 3 bulan, 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 anhidrida, natrium hidroksida, ammonia dan aseton.

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian pengujian aktivitas antipiretik ekstrak daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) dengan mencit putih jantan (*Mus musculus* L) dilaksanakan pada bulan Desember 2023 - April 2024 dan untuk pelaksanaan penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Akademi Farmasi Yarsi Pontianak.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pengumpulan Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L)

Sampel daun gaharu diperoleh di jalan Lintas Selatan Simpang 4 Suruk, Kecamatan Bunut Hulu, Kabupaten Kapuas Hulu, Provinsi Kalimantan Barat dan dilakukan determinasi di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Tanjungpura. Determinasi ini dilakukan untuk memastikan spesies yang digunakan sesuai dengan yang diinginkan.

3.4.2 Pengolahan Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L)

Pertama mengumpulkan daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) sebanyak 2 kg yang akan digunakan. Selanjutnya dilakukan sortasi basah pada daun gaharu untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan pengotor lainnya dari daun gaharu. Kemudian daun gaharu dicuci di bawah air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang melekat pada daun. Setelah dicuci daun gaharu dirajang untuk memperkecil ukuran daun gaharu yang bertujuan untuk mempermudah proses pengeringan. Setelah dirajang daun gaharu dikeringkan dengan menggunakan lemari pengering. Setelah daun gaharu kering kemudian dilakukan sortasi kering untuk menghilangkan pengotor yang masih tertinggal dan daun yang mengalami kerusakan pada saat proses sortasi basah sehingga dapat diperoleh simplisia kering yang baik. Setelah dilakukan sortasi simplisia selanjutnya dilakukan pengecilan ukuran sampel dengan cara memblender simplisia menjadi serbuk kasar dan dilakukan pengayakan dengan menggunakan mesh 40 (Harliatika & Noval, 2021). Selanjutnya dilakukan perhitungan persentase rendemen simplisia (Lampiran 4).

3.4.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L)

Serbuk halus hasil pengayak yang telah dilakukan sebelumnya diambil dan ditimbang sebanyak 262 gram dan dimasukkan ke dalam bejana maserasi. Setelah itu rendam menggunakan pelarut etanol 96% hingga simplisia terendam dengan pelarut 1 cm di atas simplisia. Sehingga 262 gram sampel dilarutkan dalam 8 liter etanol 96%. Proses maserasi dilakukan selama 5 x 24 jam. Setiap 1 x 24 jam dilakukan pengadukan, kemudian residu dan filtrat harus dipisahkan. Lakukan pergantian pelarut yang sama hingga pelarut mulai bening. Setelah proses penyaringan, filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan pelarutnya menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga memperoleh ekstrak kental (Harliatika & Noval, 2021). Selanjutnya dilakukan perhitungan persentase rendemen ekstrak (Lampiran 7).

3.5 Pembuatan Larutan Uji

3.5.1 Larutan Penginduksi Pepton 5%

Diambil 5 gram pepton ke dalam labu ukur 100 mL dan setelah itu tambahkan *aqua pro injections* dicukupkan volume nya dengan tanda tera, kemudian lakukan penghomogenan sampai semuanya larut dan homogen (Alim *et al*, 2023).

3.5.2 Larutan Kontrol Negatif NaCMC 1%

Diambil sebanyak 1 gram serbuk NaCMC, dilain tempat disiapkan air panas di cawan penguap sebanyak 10 mL. Ditabur serbuk NaCMC pada air panas pada cawan penguap dan biarkan mengembang selama 30 menit. Sambil menunggu 30 menit pengembangan di sisi lain di siapkan mortir untuk selanjutnya dilakukan pemanasan. Setelah 30 menit, NaCMC yang sudah kembang selanjutnya dimasukkan ke dalam mortir panas dan ditambahkan aquadest sebanyak 100 mL selanjutnya dilakukan penggerusan sampai homogen (Alim *et al*, 2023).

3.5.3 Pembuatan Kontrol Positif Parasetamol 65 mg/kgBB

Tablet parasetamol ditimbang bobot awalnya setelah itu digerus dan diambil sebanyak 155 mg. Setelah diambil sejumlah serbuk parasetamol selanjutnya diambil dan dikembangkan serbuk NaCMC 1 gram dengan air korpus sebanyak 10 x berat NaCMC dan dikembangkan selama 30 menit, kemudian NaCMC selanjutnya digerus hingga terbentuk massa transparan. Setelah terbentuk massa transparan selanjutnya dimasukkan serbuk parasetamol ke dalam lumpang, gerus hingga homogen dan ditambahkan aquadest sebanyak 100 mL.

3.5.4 Penyiapan Hewan Uji

Pengujian aktivitas antipiretik dilakukan dengan menggunakan 25 mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang berusia 2 - 3 bulan, yang dimana 18 jam sebelum penelitian dipuaskan, tetapi tetap diberi air minum *ad libitum*. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit putih (*Mus musculus* L) tiap kelompok pengujian.

3.5.5 Pengujian Aktivitas Antipiretik

Pengujian aktivitas antipiretik menggunakan 25 mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang sebelumnya telah dihabituasi selama 1 minggu dan telah dipuaskan selama 18 jam tetapi tetap diberi minum *ad libitum*. Dilakukan pengukuran suhu tubuh awal dengan menggunakan *thermometer infrared* pada rektal mencit. Semua hewan uji diinduksi dengan pepton 5% sebanyak 1 mL/ekor secara subkutan. 1 jam setelah pemberian penginduksi, dilakukan pengukuran kembali suhu tubuh mencit. Jika terjadi kenaikan suhu $\geq 0,6$ °C dari suhu awal maka mencit dikatakan demam (Widyasari *et al*, 2018). Kemudian tiap kelompok diberi larutan uji secara oral. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif diberi suspensi NaCMC 1%, kelompok 2 sebagai kontrol positif diberi suspensi parasetamol 65 mg/kgBB masing – masing 1

mL, kelompok 3 diberi suspensi ekstrak etanol daun gaharu 150 mg/kgBB, kelompok 4 diberi suspensi ekstrak etanol daun gaharu 200 mg/kgBB dan kelompok 5 diberi suspensi ekstrak etanol daun gaharu 250 mg/kgBB. Kemudian dilakukan pengukuran kembali suhu rektal mencit selama 4 jam pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 dan 240 untuk setiap kelompok uji lalu, dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif untuk melihat aktivitas pada sediaan uji (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

Data yang diperoleh dicatat kemudian dihitung persentase daya antipiretik dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Daya Antipiretik} = \frac{t_0 - t_{60}}{t_0 - t_a} \times 100\%$$

Keterangan:

t_a = Suhu awal sebelum diinduksi pepton

t_0 = Suhu demam setelah diinduksi pepton

t_{60} = Suhu pada menit ke (60) (Herdaningsih *et al*, 2019).

3.6 Analisis Data

Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji homogenitas dan uji normalitas dengan metode *kolmogrov-smirnov test*, jika dilakukan pengtesan di dapat hasilnya terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan pengujian *Annova One Way* satu arah dengan taraf kepercayaan sebesar 95% (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian dan analisis data yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus Musculus*) jantan yang diinduksi pepton 5%.
2. Ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) pada dosis 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 250 mg/kgBB memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus Musculus*) jantan yang diinduksi pepton 5%.

5.2 Saran

1. Disarankan untuk penelitian selanjutnya dilakukan uji toksisitas ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) terhadap mencit putih (*Mus Musculus*) jantan yang diinduksi pepton 5%.
2. Disarankan untuk penelitian selanjutnya dilakukan uji aktivitas sirup ekstrak etanol daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* L) terhadap mencit putih (*Mus Musculus*) jantan yang diinduksi pepton 5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, JA, Lacy C, Amstrong, L. (2009). *Drug Information Handbook*, 17th Edition. American Phamacist Association. America.
- Akhsani, H, F, Sari, M, P & Purgianti, P. (2021). Gambaran Penggunaan Obat Antipiretik Pada Penyakit ISPA Di Puskesmas Penusupan Kabupaten Tegal. *Jurnal Ilmiah Volume 6 Nomor 1, November Tahun 2021*: 5-9.
- Alim, N, Hasanuddin, R, Jasmiadi, Musdalifah, Haqq, AI & Linda, N. (2023). Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daging Buah Beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) pada Tikus Putih Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Sains Volume 23 Nomor 2, Oktober Tahun 2023*: 89-98.
- Depkes, RI. (1979). *Farmakope Indonesia* edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Depkes, RI. (1995). *Farmakope Indonesia* edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Depkes, RI. (2020). *Farmakope Indonesia* edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Ermawati, DE & Prilantari, HU. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research Volume 10 Nomor 2, Tahun 2019*: 109-119.
- Fadilah, NN, Nofriyaldi, A & Agustine, S. (2022). Antipyretic Activity Test Rambutan Seed In fusion (*Nephelium Lappaceum* L.) On Male White Mice (*Mus Musculus*). *Article History. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Volume 13 Nomor 2, Juli Tahun 2022*: 116-125.
- Faisal, R. (2018). Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Jambu Mawar (*Syzygium jambos* L) Alston) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Universitas Garut. Garut.
- Faizah, AN, Kundarto, W & Sasongko, H. (2021). Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* L) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research, Volume 6 Nomor 03, November Tahun 2021*: 276-286.
- Fatan, FA, Hilmi, IL & Salman. (2023). Tinjauan Pemilihan Obat Antipiretik untuk Anak-Anak. *Journal Of Pharmaceutical And Sciences Volume 6 Nomor 1, Januari Tahun 2023*: 230-236.

- Firmansyah, W, Agustien, GS & Fadilah, NN. (2023). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Masker Gel Peel-Off Ekstrak Etanol Umbi Porang (*Amorphophallus Muelleri*.) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Anestesi: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Volume 1 Nomor 4, Oktober Tahun 2023*: 40-59.
- Goodman & Gilman. (2014). *Manual farmakologi dan terapi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Bandung.
- Harliatika, Y & Noval. (2021). Formulasi dan Evaluasi Hidrogel Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria malacensis* Lamk.) dengan Kombinasi Basis Karbopol 940 dan HPMC K4M. *Journal of Pharmacy and Science Volume 6 Nomor 1, Januari Tahun 2021*: 37-46.
- Herdaningsih, S, Oktaviyeni, F & Utari, I. (2019). Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar Yang Diinduksi Pepton 5%. *Medical Sains Volume 3 Nomor 2, Maret 2019*: 75-82.
- Inderiyani & Herdaningsih, S. (2021). Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Umbut Batang Rotan (*Calamus Rotang* L.) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*). *Jurnal Komunitas Farmasi Nasional Volume 1 Nomor 1, Juli Tahun 2021*: 75-84.
- Kemenkes, RI. (2021). *Profil Kesehatan Indonesia 2020*. Kementerian Kesehatan Indonesia. Jakarta.
- Kesumawati & Ceriana, R. (2020). Uji Efek Antipiretik Infusa Daun Kedondong (*Spondias dulcis Parkinson*) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Journal of Healthcare Technology and Medicine Volume 6 Nomor 2, Oktober 2020*: 1316-1322.
- Kurniawati, I. (2018). Aktivitas Antipiretik Ekstrak Rimpang Bengle (*Zingiber Purpureum Roxb*) Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Vaksin Dtp-Hb-Hib. Usb Surakarta. Surakarta.
- Meilina, R, Izzah, Nuril & Kesumawati. (2023). Efektivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Delima (*Punica Granatum* L) pada Mencit (*Mus Musculus* L). *Journal of Healthcare Technology and Medicine Volume 9 Nomor 1, April 2023*: 567-576.
- Nugroho, RA. (2018). *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press. Samarinda.
- Nurcholis, W, Mahendra, FR, Gultom, MF, Khoirunnisa, S, Kurnia, MAC & Harahap, HH. (2022). Skrining Fitokimia, Antioksidan, dan Antibakteri Ekstrak Daun Orthosiphon stamineus Dua Fenotipe. *Jurnal Jamu Indonesia Volume 7 Nomor 3, Desember 2022*: 121-129.

- Nurfitriah, SF, Jayanti, K, Putri, BA, Trisnawati, T & Arfania, M. (2021). Aktivitas Antipiretik Dari Beberapa Senyawa Aktif. *Jurnal Buana Farma Volume 1 Nomor 3, Tahun 2021*: 14-20.
- Ramdhini, RN. (2023). Standardisasi Mutu Simplisia dan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L). *Jurnal Cendekia Farmasi Volume 13 Nomor 1, Tahun 2023*: 32-38.
- Setyaningrum, HD & Saparinto, C. (2014). *Panduan Lengkap Gaharu*. Swadaya. Jakarta.
- Sudoyo, AW, Setiyohadi, B, Alwi, I, Simadibrata, M & Setiati, S. (2009). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM. Jakarta.
- Suhardiman, A & Budiana, W. (2023). Pengaruh Tempat Tumbuh Tanaman Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lam.) dari Dua Daerah yang Berbeda terhadap Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Kartika Kimia Volume 6 Nomor 1, Mei Tahun 2023*: 8-16.
- Ulfah, Z, Prastiwi, R & Hayati, H. (2021). Review Tanaman Gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lam.) Ditinjau Dari Segi Farmakognosi, Fitokimia, Dan Aktivitas Farmakologi. *Farmasains : Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian Volume 8 Nomor 2, Oktober Tahun 2021*: 97-104.
- Usman, Y. (2019). Pemberdayaan Masyarakat di Kampung Balang-Tangnga Kelurahan Pai Kota Makassar tentang Edukasi dan Swamedikasi Penyakit Febris. *Indonesian Journal of Community Dedication (IJCD) Volume 1 Nomor 2, Juli Tahun 2019*: 29-32.
- WHO (World Health Organization). (2018). *Angka Kematian Ibu dan Angka Kematian Bayi*. World Bank. Afrika.
- Widyaningrum, NR & Ningrum, AN. (2021). Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis Dan Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun *Ipomoea Carnea* Jacq Melalui Induksi Pepton Pada Mencit Jantan. *Journal of Health Research Volume 4 Nomor 2, Oktober Tahun 2021*: 91-106.
- Widyasari, R, Yuspitasi, D & Tahuhiddah, W. (2018). Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Daun Sisik Naga (*Pyrrosia piloselloides* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Yang Diinduksi Pepton 5%. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK) Volume 15 Nomor , Juni 2018*: 22-28.
- Yanti, UN, Sumping, A, Dandri, M, Dona, A, Secong, TT, Sirhi, S & Setiawan, B. (2020). Pemanfaatan Daun Gaharu Sebagai Pengobatan Secara Alami Penyakit Kanker Dan Hipertensi. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Khatulistiwa Volume 3 Nomor 2, November Tahun 2020*: 88-93.