

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi pepton 5%. Demam merupakan penyakit yang ditandai dengan kenaikan suhu diatas normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5% dan pada dosis berapa ekstrak etanol daun simpur memberikan aktivitas antipiretik yang efektif terhadap mencit putih jantan. Mencit diinduksi dengan larutan pepton 5%, sampai terjadi kenaikan suhu rektal $\geq 0,6^{\circ}\text{C}$, penelitian dilakukan dengan menggunakan 5 kelompok uji secara oral. Kemudian suhu rektal diukur menggunakan *thermometer infrared* pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, dan 240. Hasil penelitian menunjukkan kontrol positif dan ekstrak etanol daun simpur dengan dosis 75 mg/KgBB, 150 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kontrol negatif ($p < 0,05$) dengan persentase daya antipiretik kontrol positif sebesar 108,33%, dan ekstrak etanol daun simpur secara berturut-turut sebesar 45,23%; 93,80%; dan 107,73%, yang menunjukkan persentase daya antipiretik yang paling mendekati kontrol positif terdapat pada dosis 300 mg/KgBB yaitu sebesar 107,73%.

Kata kunci : Antipiretik, daun simpur (*Dillenia suffruticosa*), mencit putih (*Mus musculus* L.).

ABSTRACT

Antipyretic activity test of ethanol extract of simpur leaves (Dillenia suffruticosa) has been conducted on male white mice (Mus musculus L.) induced by 5% peptone. Fever is a disease characterised by an increase in temperature above normal. This study aims to determine the antipyretic activity of ethanol extract of simpur leaves (Dillenia suffruticosa) against male white mice (Mus musculus L) induced by 5% peptone and at what dose ethanol extract of simpur leaves provides effective antipyretic activity against male white mice. Mice were induced with 5% peptone solution, until there was an increase in rectal temperature $\geq 0.60^{\circ}\text{C}$, the study was conducted using 5 test groups orally. Then the rectal temperature was measured using an infrared thermometer at 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, and 240 minutes. The results showed that the positive control and ethanol extract of simpur leaves at a dose of 75 mg/KgBB, 150 mg/KgBB and 300 mg/KgBB had a significant difference to the negative control ($p < 0.05$) with the percentage of positive control antipyretic power of 108.33%, and ethanol extract of simpur leaves respectively 45.23%; 93.80%; and 107.73%, which showed the percentage of antipyretic power closest to the positive control was at a dose of 300 mg/KgBB which was 107.73%.

Keywords : Antipyretic, simpur leaf (Dillenia suffruticosa), white mice (Mus musculus L.).

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam merupakan salah satu ciri penyakit yang ditandai dengan kenaikan suhu badan diatas normal. Suhu normal pada manusia berkisar 35,8°C hingga 37,3°C (96,5°F hingga 99,2°F), untuk suhu rektal normal dibawah 38°C (Inderiyani & Herdaningsih, 2021). Demam dapat menyebabkan komplikasi jika tidak ada penanganan lebih lanjut sehingga diperlukan pengobatan yang tepat untuk mengatasi demam (Azis, 2019). Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan terdapat antara 16 juta hingga 33 juta orang yang menderita demam di seluruh dunia dan antara 500.000 hingga 600.000 korban meninggal setiap tahunnya. Berdasarkan hasil (Kementerian Kesehatan RI, 2021), jumlah anak yang menderita demam di Indonesia sebanyak 52.506 orang (Ruspandi & Sari, 2023).

Antipiretik adalah obat yang berfungsi untuk menurunkan suhu badan yang tinggi ke suhu badan normal. Antipiretik yang sering digunakan yaitu parasetamol, ibuprofen, dan asetosal. Mekanisme kerja antipiretik yaitu dengan cara pelepasan panas melalui peningkatan aliran darah ke perifer serta keluarnya keringat (Fatan, 2023).

Reaksi obat yang tidak diinginkan pada pemakaian obat sintetis membuat beberapa orang beralih ke pengobatan yang dilakukan secara turun temurun yaitu metode tradisional atau herbal. Salah satu tanaman yang sudah digunakan sebagai terapi tradisional yaitu simpur (*Dillenia suffruticosa*) yang dimanfaatkan untuk pembungkus makanan serta berkhasiat sebagai pengobatan sembelit, sakit perut, demam, batuk, sariawan dan lainnya (Mardawani dkk, 2021). Daun Simpur juga mempunyai manfaat sebagai antioksidan, analgesik, antidiabetes, antifungi,

antiinflamasi, antimikroba dan sitotoksik. Hasil penelitian dari (Utami, 2022) ditemukan bahwa daun simpur mengandung senyawa alkaloid, fenol, tannin, flavonoid, steroid, terpenoid, dan saponin. Dari hasil penelitian sebelumnya membuktikan bahwa kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, tannin memiliki aktivitas sebagai antipiretik (Faizah, 2021). Dimana dari senyawa-senyawa yang sama pada uji aktifitas antipiretik infusa biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus*) memberikan efek antipiretik yang efektif pada dosis sebesar 150 mg/ 20g BB mencit (Fadilah, 2021).

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antipiretik adalah dengan menekan senyawa terkait TNF- α dan menghambat asam arakidonat, sehingga menurunkan kadar prostaglandin dan menurunkan kejadian demam. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antipiretik, menghambat biosintesis asam arakidonat pada prostaglandin. Penghambatan asam arakidonat pada biosintesis prostaglandin dapat membuat tanin efisien sebagai antipiretik. Saponin menghambat enzim COX-2 dan menghambat produksi prostaglandin, sehingga menurunkan kadar prostaglandin di hipotalamus dan menurunkan demam. Mekanisme kerja alkaloid sebagai antipiretik diduga dapat menghambat biosintesis prostaglandin sehingga menurunkan kadar prostaglandin di hipotalamus dan menurunkan suhu tubuh (Kurniwanti, 2018).

Hal inilah yang melatar belakangi peneliti untuk melakukan penelitian dengan judul Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Simpur (*Dillenia Suffruticosa*) Terhadap Mencit Putih (*Mus Musculus* L.) Jantan Yang Di Induksi Pepton 5%.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%?
2. Berapa dosis ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) yang memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah maka tujuan penelitian sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.
2. Untuk mengetahui pada dosis berapa ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) memberikan aktivitas antipiretik yang efektif terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagi peneliti

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa uji ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

2. Bagi ilmu pengetahuan dan teknologi

Penelitian ini bertujuan sebagai data awal dalam bidang farmakologi bagi peneliti selanjutnya mengenai uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

3. Bagi masyarakat

Penelitian ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai khasiat daun simpur sebagai antipiretik dari hasil uji ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Deskripsi Tumbuhan

Simpur (*Dillenia suffruticosa*) merupakan tumbuhan yang sering dijumpai di wilayah Asia Selatan dan Australia, juga banyak ditemukan pada daerah hutan hujan serta tanah basah di Indonesia dan juga di Kalimantan Barat (Fania dkk, 2023). Masing-masing dari wilayah Indonesia mempunyai nama khusus untuk tanaman ini, seperti Sempur (Sunda), Junti (Jawa), dan Simpur (Kalimantan Barat) (Siahaan dkk, 2022).

2.1.1. Klasifikasi

Simpur memiliki klasifikasi taksonomi sebagai berikut:

Regnum	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Dilleniales
Famili	: Dilleniaceae
Genus	: <i>Dillenia</i>
Spesies	: <i>Dillenia</i> sp (Amin, 2021).

Tanaman daun simpur dapat di lihat pada gambar 1.



Gambar 1. Tanaman Simpur (*Dillenia suffruticosa*)

(Dokumentasi Pribadi)

2.1.2. Morfologi Tumbuhan

Simpur merupakan tumbuhan berkayu dalam famili *Direnniaceae* yang tumbuh terutama dilahan basah pasang surut. Simpur umum ditemukan di hutan hujan selalu atau jarang terjadi hujan dengan tanah sedikit kering dan tanah berpasir. Simpur hidup paling baik di daerah tepi sungai yang sering tergenang air pada ketinggian 100 meter di atas permukaan laut (Amin, 2021). Pada umumnya tanaman simpur di Indonesia hidup di dataran rendah yang kaya akan air seperti rawa dan tanah gambut, meskipun beberapa spesies tumbuh di tanah sedikit kering (Mardawani dkk, 2021).

Meski namanya simpur air, bukan berarti ia tumbuh di air. Ada simpur yang dapat hidup di daerah kering hingga tandus. Tanaman simpur asli Indonesia ini tingginya mencapai hingga 1,5 meter bahkan lebih. Pohon Simpur memiliki banyak cabang dan banyak digunakan oleh penduduk desa sebagai kayu bakar. Tanaman simpur mempunyai kulit batang yang tebal. Biasanya batang simpur berwarna campuran merah, coklat, dan abu-abu. Untuk bunga simpur berada ujung dahan hingga mekar. Bunga simpur biasanya berwarna putih dengan kelopak berwarna kuning kehijauan (Mardawani dkk, 2021).

Permukaan kulit batangnya halus terkadang mengelupas, namun berwarna coklat jingga agak tua. Daun berbentuk memanjang dan lebar dengan kelopak daun lima dan bergaris tengah, serta mahkota daun berwarna putih bergaris hijau. Buah simpur tidak pecah secara spontan ketika matang, dan bijinya tidak dilapisi arinya (Amin, 2021).

2.1.3. Metabolite Sekunder

Hasil penelitian dari (Fania dkk, 2023) pengujian fitokimia pada ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa*) ini sejalan dengan studi (Ririn dkk, 2023), di mana diperoleh bahwa ekstrak etanol daun simpur air (*Dillenia suffruticosa*) mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, tannin. Simpup dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional berupa demam, diabetes, anti leukimia, sariawan, nyeri, diare, untuk penggunaan obat luar pada anak-anak mampu mengatasi kutu rambut serta ketombe, selain itu digunakan untuk penyakit kulit, meredakan flu dan lainnya (Mardawani dkk, 2021). Pada penelitian (Syafriana dkk, 2021) di kandungan dalam ekstrak etanol daun simpur (*D. suffruticosa* (Griff.) Martelli) didapat hasil berupa saponin, alkaloid, flavonoid, tannin, yang juga digunakan sebagai pengobatan seperti menyembuhkan luka, antidiabetes, diare.

2.2. Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses perpindahan zat metabolit dari jaringan tumbuhan atau larutan asal ke dalam pelarut tertentu yang berdasarkan atas kemampuan zat yang ada melarut ke dalam pelarut yang tepat (Firmansyah dkk, 2023). Tujuan dilaksanakannya ekstraksi pada suatu simplisia adalah untuk memisahkan metabolit yang terkandung dalam suatu simplisia untuk memisahkan diri dari komponen-komponen lainnya yang masih ada di dalam simplisia dengan

mempertimbangkan kelarutan senyawa metabolit dengan pelarut yang cocok untuk memisahkannya (Candra dkk, 2021).

Pada prosesnya, proses ekstraksi harus memenuhi faktor-faktor mempengaruhi proses ekstraksi seperti pemilihan pelarut yang cocok untuk menarik metabolit, suhu pada proses ekstraksi, lama proses ekstraksi, serta ukuran partikel simplisia. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan hasil ekstrak yang memiliki kualitas dan kuantitas yang baik untuk berbagai macam penggunaan (Oktaviani dkk, 2021).

2.2.1. Metode Ekstraksi

Metode yang digunakan dalam proses ekstraksi ini adalah metode maserasi. Maserasi ialah suatu proses dimana sampel direndam dalam pelarut organik pada suhu kamar. Cara ini sangat bermanfaat untuk isolasi senyawa alami karena pada saat sampel tumbuhan direndam, perbedaan tekanan di dalam dan di luar sel akan merusak dinding sel. Hasilnya, metabolit sekunder yang terkandung dalam sitoplasma dilarutkan dalam pelarut organik, dan waktu perendaman dapat diatur untuk mengoptimalkan ekstraksi senyawa, supaya mencapai efektivitas yang tinggi, kelarutan senyawa dalam pelarut harus diperhatikan ketika memilih pelarut untuk proses maserasi, agar menghindari rusaknya komponen aktif kantong semar akibat pemanasan berlebihan maka dipilihlah metode ekstraksi dengan cara maserasi (Firmansyah dkk, 2023).

2.3. Skrining fitokimia

Skrining fitokimia merupakan langkah awal dalam penelitian fitokimia. Secara umum dapat dikatakan bahwa metodenya sebagian besar merupakan reaksi pengujian warna dengan suatu pereaksi warna. Skrining fitokimia merupakan

langkah awal yang dapat mendukung penelitian. Menurut (Fania dkk, 2023) & (Syafriana dkk, 2021) menemukan bahwa hasil skrining fitokimia pada daun simpur air (*Dillenia suffruticosa*) positif mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin serta saponin yang efektif menyembuhkan berbagai jenis penyakit. Untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder dilakukan dengan uji fitokimia dengan pereaksi pendeteksi senyawa berikut ini:

1. Skrining fitokimia Alkaloid

0,1 gram ekstrak ditambahkan ke 10 mL kloroform dan ditambahkan beberapa tetes amonia. Kloroform yang dihasilkan dipisahkan dan diasamkan dengan beberapa tetes H₂SO₄ pekat, dan fraksi asam dihilangkan dan dibagi menjadi tiga tabung. Kemudian ditambahkan pereaksi Mayer, *Dragendorff*, dan Wagner, masing-masing pereaksi sebanyak 1 tetes. Adanya alkaloid ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih pada pereaksi Mayer, endapan merah pada pereaksi *Dragendorff*, dan endapan coklat pada pereaksi Wagner (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

2. Skrining fitokimia Flavonoid

Tambahkan 0,5 gram ekstrak dilarutkan dalam 5mL etanol 96%. Diambil 2 mL larutan sampel, ditambahkan 0,1 gram serbuk Mg dan ditambahkan 10 tetes HCL pekat dari samping tabung, dikocok perlahan hingga terbentuk warna merah atau jingga yang menunjukkan adanya flavonoid (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

3. Skrining fitokimia Saponin

Sebanyak 0,5 gram sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 10 mL air, didinginkan dan dikocok kuat selama 10 detik. Hasil positif

ditunjukkan dengan terbentuknya busa yang stabil dalam waktu kurang dari 1 menit (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

4. Skrining fitokimia Tanin

Sebanyak 1 gram ekstrak ditambahkan ke dalam 10 mL air suling dan dididihkan. Tunggu sampai menjadi dingin. Setelah dingin, 5 mL FeCl_3 1% (b/v) ditambahkan ke dalam filtrat. Jika warnanya berubah menjadi hijau atau biru tua berarti sampel mengandung tannin (Inderiyani & Herdaningsih, 2021).

2.4. Demam

2.4.1. Pengertian Demam

Demam merupakan salah satu ciri penyakit yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh diatas normal. Suhu badan normal yaitu $35,8^{\circ}\text{C}$ sampai $37,3^{\circ}\text{C}$ dan suhu rektalnya lebih tinggi kira-kira $0,3^{\circ}\text{C}$ sampai $0,5^{\circ}\text{C}$. 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. Patofisiologi 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 mengonsumsi obat (antibiotik, difenilhidantoin, dan antihistamin) (Usman, 2019).

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 dkk, 2021).

2.4.3. Jenis-jenis Demam

Menurut (Ghaisani, 2021) banyak sekali tipe demam yang sering dijumpai pada masyarakat adapun tipe demam adalah sebagai berikut:

a. Demam Septik

Demam septic adalah kenaikan suhu tubuh yang berangsur naik ke tingkat yang tinggi sekali pada saat malam hari dan kembali berangsur pada pagi hari. Demam septic ini juga sering disertai keluhan seperti menggigil dan berkeringat (Ghaisani, 2021).

b. Demam remiten

Pada tipe demam remiten, suhu badan dapat turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu badan normal. Perbedaan suhu yang mungkin dapat dicapai pada demam remiten hanya sampai dua derajat saja dan tidak sebesar perubahan pada demam septic (Ghaisani, 2021).

c. Demam Intermitten

Pada tipe demam ini, penurunan suhu yang terjadi dapat menyentuh nilai normal ambang batas suhu tubuh, tetapi hal tersebut hanya terjadi selama beberapa jam dalam jangka waktu satu hari. Apabila demam ini terjadi selama dua hari sekali demam ini disebut dengan demam tersiana dan bila terjadi dua hari bebas demam di antara dua serangan demam disebut dengan kuartana (Ghaisani, 2021).

d. Demam Kontinyu

Disebut demam kontinyu karena pada saat terjadi variasi demam ini memiliki perbedaan suhu tubuh tidak lebih dari satu derajat sepanjang. Hiperpireksia adalah demam yang terus menerus tinggi (Ghaisani, 2021).

e. Demam Siklik

Pada tipe demam siklik terjadi kenaikan suhu badan selama beberapa hari yang diikuti oleh periode demam untuk beberapa hari yang kemudian diikuti dengan kenaikan suhu seperti semula (Ghaisani, 2021).

2.5. Antipiretik

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 dkk, 2021).

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 dkk, 2023).

2.6. Metode Rangsang Kimia

Penelitian ini menggunakan metode pengujian stimulasi kimia sebagai jalan awal untuk melihat adanya efek antipiretik pada senyawa tertentu. Cara ini cukup sensitif untuk menguji senyawa antipiretik dengan efek antipiretik lemah, sederhana dan simple dilaksanakan. Metode uji antipiretik yang dapat digunakan diantaranya vaksin DPT-HB-Hib, ragi (*Saccharomyces cereviceae*), pepton (Fadilah, 2021) & (Faizah, 2021). Ketiga penginduksi tersebut dapat digunakan sebagai penginduksi demam. Pada pengujian rangsang kimia ini digunakan pepton sebagai pemicu demam pada mencit. Respon demam ini dapat dilihat dari kenaikan suhu tubuh mencit (Alim, 2023).

2.7. 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 dkk, 2023).

2.8. Mencit Putih Jantan (*Mus musculus* L.)

Mencit adalah hewan dari keluarga hewan pengerat. Mencit liar atau (*Mus musculus* L.) merupakan spesies yang sama dengan mencit laboratorium. Semua

galur mencit laboratorium saat ini 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). Gambar mencit dapat dilihat pada gambar 2.

Klasifikasi mencit sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Cordata
Class : Mamalia
Ordo : Rodentia
Famili : Murinae
Genus : Mus
Species : *Mus musculus* L (Nugroho, 2018).



Gambar 2. Mencit putih jantan (Dokumentasi Pribadi)

2.9. Uraian Bahan

2.9.1. Parasetamol

Nama resmi : Acetaminophenum

Nama lain : Asetaminofen, parasetamol

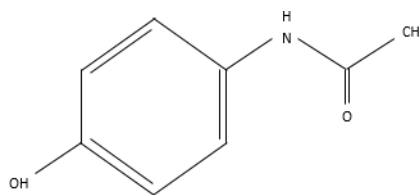
Pemerian : Hablur atau serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit.

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 dan penggunaan : Analgetikum, Antipiretikum.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya. (FI Edisi III, hal 37)

Onset dari parasetamol sebagai antipiretik yaitu 30 menit, untuk waktu puncaknya 30-60 menit, untuk waktu paruhnya 2-3 jam, sedangkan durasinya ≥ 6 jam. Struktur kimia parasetamol dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Struktur Kimia Parasetamol (FI Edisi VI, hal 1359)

2.9.2. Na CMC (Handbook Of Pharmaceutical Exipients Halaman 119)

Nama resmi : Natrii Carboxymethylcellulosum

Nama lain : Natrium Karboksimetilselulosa

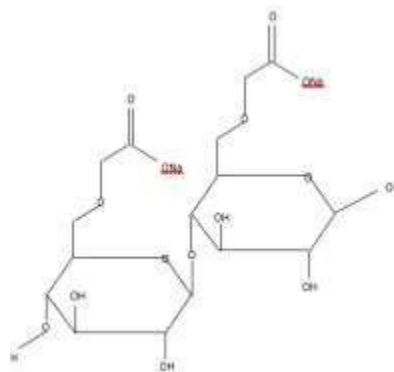
Pemerian : Serbuk atau butiran, putih atau putih kuning gading, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopik.

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

Khasiat dan penggunaan : Zat tambahan.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat. (FI Edisi III, hal 401)

Struktur kimia Na-CMC dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Struktur Kimia Na-CMC (HOPE Edisi VI, hal 118)

2.9.3. Aquadest (Farmakope Indonesia Edisi III Halaman 96)

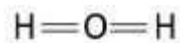
Struktur rumus kimia Aquadest dapat dilihat pada gambar 5.

Nama resmi : Aqua Destillata

Nama lain : Air suling

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

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik.



Gambar 5. Rumus Kimia Aquadest (FI Edisi III, hal 96)

2.9.4. Etanol 96% (Farmakope Indonesia Edisi III Halaman 65)

Nama resmi : Aethanolum

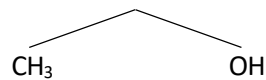
Nama lain : Etanol, alcohol

Pemerian : Cairan tak berwarna, jernih, mudah menguap dan mudah bergerak, bau khas, rasa panas. Mudah terbakar, dengan memberikan nyala biru yang tidak berasap.

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

Khasiat dan penggunaan : Zat tambahan.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, ditempat sejuk jauh dari nyala api (FI Edisi III, hal 65). Struktur kimia etanol dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Struktur Etanol (HOPE Edisi VI, hal 17)

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah, gelas ukur, 100 mL, gelas beaker 50 mL, timbangan analitik, neraca *ohauss*, batang pengaduk, sendok *stainless*, spuit 1 dan 2 mL, syringe, sonde oral, *stopwatch*, *aluminium foil*, *vacuum rotary evaporator*, *dry cabinet*, nampan, mortir, stamper, *hot plate*, *thermometer infrared* DT-8826.

3.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk melaksanakan penelitian kali ini adalah Daun Simpur (*Dillenia suffruticosa*), etanol 96%, aquadest, Na-CMC, tablet parasetamol, pepton, H₂SO₄ pekat, ammonia, HC serbuk magnesium, FeCL₃ pereaksi mayer, pereaksi *dragendorff*, pereaksi wagner, hewan uji mencit putih jantan (*Mus musculus* L).

3.3. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*) jantan usia 2-3 bulan dengan berat 20-30 gram.

3.4. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian pengujian aktivitas antipiretik daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) dengan mencit putih jantan (*Mus musculus* L) dilaksanakan pada bulan Desember 2023 sampai Mei 2024, dan untuk pelaksanaan penelitian ini dilakukan di Laboratorium Akademi Farmasi Yarsi Pontianak.

3.5. Prosedur Penelitian

3.5.1. Tempat dan Pengumpulan Sampel

Sampel daun simpur diperoleh dari lahan kosong yang terletak di Jl. Pemda, Parit Mayor, Kec. Pontianak Timur, Kota Pontianak, Provinsi Kalimantan Barat tepatnya dipinggiran jalan dan kemudian dilakukan determinasi di Fakultas MIPA Universitas Tanjung Pura. Determinasi ini dilakukan untuk memastikan spesies yang digunakan sesuai dengan yang diinginkan.

3.5.2. Pengolahan Sampel

Selanjutnya daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) yang sudah diambil sebanyak 9.300 g kemudian dilakukan seleksi sampel dengan teknik sortasi basah dan mencari daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) segar kualitas terbaik. Setelah dilakukan pensortiran kemudian dilakukan pencucian daun simpur dengan air mengalir. Setelah dilakukan pembersihan selanjutnya dilakukan pengeringan sampel di *dry cabinet*. Setelah dilakukan pengeringan kemudian dilakukan pemilihan simplisia yang baik dengan metode sortasi kering. Setelah dilakukan sortasi simplisia selanjutnya dilakukan pengecilan ukuran sampel dengan cara memblender simplisia menjadi serbuk kasar dan kemudian dilakukan pengayakan dengan menggunakan mesh 40 (Fania, 2023).

3.5.3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Simpur (*Dillenia suffruticosa*)

Serbuk halus hasil pengayak yang telah dilakukan sebelumnya diambil dan ditimbang sebanyak 1.230 g, dan dimasukkan ke dalam bejana maserasi. Setelah dimasukkan etanol 96% sebanyak 14 L. Dilakukan maserasi selama 5 hari dan tiap satu hari sekali dilakukan pengadukan. Setelah itu filtrat dari hasil maserasi yang dilakukan digabungkan dan dilakukan penguapan pelarut dengan metode evaporasi

dengan bantuan alat *rotary evaporator* dengan suhu kurang dari 40°C hingga diperoleh ekstrak kental daun simpur (Fania, 2023).

3.5.4. Pembuatan Larutan Uji

Larutan uji yang digunakan yaitu sebagai berikut:

a. Larutan Penginduksi Pepton 5%

Diambil 5 gram pepton ke dalam labu ukur 100 mL dan setelah itu tambahkan *aqua pro injections* (API) sebanyak 100 mL, setelah itu lakukan homogenisasi larutan lakukan penghomogenan sampai semuanya larut dan homogen (Herdaningsih, 2019).

b. Larutan Kontrol Negatif (Na-CMC 0,5% (%b/v))

Diambil sebanyak 0,5 gram serbuk Na-CMC, dilain tempat disiapkan air panas di cawan penguap sebanyak 10 mL. Ditabur serbuk Na-CMC 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, Na-CMC yang sudah kembang selanjutnya dimasukkan ke dalam mortir panas dan ditambahkan aquadest panas hingga 100 mL selanjutnya dilakukan penggerusan sampai homogen (Herdaningsih, 2019).

c. Pembuatan Kontrol Positif (Parasetamol)

Tablet parasetamol ditimbang bobot awalnya setelah itu digerus dan diambil sebanyak 136 mg. Setelah diambil sejumlah serbuk parasetamol selanjutnya diambil dan dikembangkan serbuk Na-CMC 1 gram dengan air korpus sebanyak 10 mL dan dikembangkan selama 30 menit, kemudian Na-CMC selanjutnya digerus hingga terbentuk massa transparant. Setelah terbentuk massa transparant

selanjutnya dimasukkan serbuk parasetamol ke dalam lumpang, gerus hingga homogen dan ditambahkan aquadest sebanyak 100 mL (Herdaningsih, 2019).

3.5.5. Perlakuan Hewan Uji

Disiapkan mencit putih jantan (*Mus musculus* L) dengan berat badan 20 hingga 30 gram sebanyak 20 ekor yang dimana mencit dihabituasi terlebih dahulu selama 7 hari dan dipuasakan kurang lebih selama 18 jam sebelum penelitian dilakukan, pada kondisi pemuasaannya mencit putih hanya diberi minum *ad libitum* (Stevani, 2016). Hal ini dilakukan agar mencit dapat menyesuaikan lingkungan barunya namun tetap dalam kondisi yang stabil. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 4 ekor mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) tiap kelompok pengujian (Herdaningsih, 2019).

3.5.6. Pengujian Aktivitas Antipiretik

Pengujian antipiretik dilakukan dengan membagi 20 ekor hewan uji menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 4 ekor mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) tiap kelompok pengujian. Sebelum dilakukan penelitian dilakukan pengukuran suhu rektal awal. Setelah pengukuran suhu rektal awal dilakukan penginduksian demam dengan cara memasukkan pepton 5% sebanyak 1mL/20 gBB mencit, dan menggunakan metode penyutikan secara sub cutan (s.c.). Setelah dilakukan pemberian induksi selanjutnya ditunggu selama 60 menit sampai terjadi kenaikan suhu tubuh sebesar 0,6 °C (Inderiyani & Herdaningsih, 2021). Setelah ditemukan ada peningkatan suhu sebesar 0,6 °C dilakukan pemberian larutan uji sesuai dengan kelompok uji. Adapun kelompok ujinya sebagai berikut:

Kelompok 1 : Kontrol Negatif (Larutan Na-CMC 0,5%)

Kelompok 2 : Kontrol Positif (Larutan Parasetamol)

Kelompok 3 : Larutan Ekstrak 75 mg/KgBB

Kelompok 4 : Larutan Ekstrak 150 mg/KgBB

Kelompok 5 : Larutan Ekstrak 300 mg/KgBB (Fadilah, 2022).

Setelah diberi larutan sesuai dengan kelompoknya selanjutnya dilakukan pengamatan selama 240 menit. Dimana 60 menit setelah pemberian pepton sebagai penginduksi kemudian suhu rektal di ukur menggunakan *thermometer infrared* dengan satuan $^{\circ}\text{C}$. Ukur kembali suhu rektal hewan percobaan pada selang waktu 30', 60', 90', 120', 150', 180', 210', 240 untuk setiap kelompok uji lalu, dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif untuk melihat aktivitas pada sediaan uji.

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, 2019).

3.6. Analisa Data

Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji homogenitas dan uji normalitas dengan metode *kolmogrov-smirnov test*, jika dilakukan pengetesan 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 penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.
2. Ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia suffruticosa*) pada dosis 75 mg/KgBB, 150 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB memiliki aktivitas antipiretik terhadap mencit putih (*Mus musculus* L) jantan yang diinduksi pepton 5%.

5.2 Saran

1. Disarankan untuk penelitian selanjutnya dilakukan uji toksisitas ekstrak etanol daun simpur (*dillenia suffruticosa*) terhadap mencit putih (*mus musculus l.*) jantan yang diinduksi pepton 5%.
2. Disarankan untuk penelitian selanjutnya dilakukan uji efektivitas antipiretik ekstrak etanol daun simpur (*dillenia suffruticosa*) terhadap mencit putih (*mus musculus l.*) jantan yang diinduksi pepton 5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Alim, N, Hasanuddin, R, Jasmida, Musdalifah, Haqq, A.I, Linda, N. (2023). Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daging Buah Beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) Pada Tikus Putih Wistar (*Rattus norvegicus*). Jurnal Ilmiah Sains, Oktober 2023, 23(2): 89-98. Makasar.
- Anonim. 1979. Farmakope Indonesia Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Azis, A. (2019). Kunyit (*Curcuma domestica* Val) Sebagai Obat Antipiretik. Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan Vol. 6 No.2, April 2019.
- Candra, LMM, Andayani, Y, Wirasisya, DG. (2021). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kandungan Fenolik Total Dan Flavonoid Total Pada Ekstrak Etanol Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.). Jurnal Pijar MIPA Vol. 16 No. 3, Juni 2021. Mataram: 397-405.
- Depkes RI. Farmakope Indonesia edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
- Fadilah, NN, Nofriyaldi, A, Agustine, S. (2022). Antipyretic Activity Test Rambutan Seed Infusion (*Nephelium lappaceum* L.) On Male white Mice (*Mus musculus*). Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Vol. 13; No. 2; 2022. Tasikmalaya.
- 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. Journal of Pharmaceuntical Science and Clinical Research, 2021, 03, 265-286. Surakarta.
- Fania, RP, Masriani, Ningsih, DS, Erliani, H. (2023). Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Simpupur (*Dillenia suffruticosa*) sebagai Antiseptik Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.) 2023. Vol 5. No 3. Pontianak.
- Fatan, FA, Hilmi, IL, Salman. (2023). An Overview Of Selection Of Antipyretic Drugs For Children. Journal Of Pharmaceutical And Sciences, Jps, Volume 6, No.1, Jan-Mar, 2023, pp.230-236. Bekasi.
- 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 Vol. 1 No. 4 Oktober 2023. Kota Tasikmalaya.
- Ghaisani, S. (2021). Gambaran Pengetahuan Ibu Pada Pola Penggunaan Antipiretik Anak Sebagai Obat Penurun Demam Di Sdn 158 Babakan Sari-Babakan Surabaya Kiaracandong.

- 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 Vol. 3 No.2, Maret 2019. Pontianak.
- 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 Vol. 1 No 1, Juli 2021. Pontianak.
- Komala, O, Yulianti, & Siwi, FR. (2019). Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol 50% Dan Etanol 96% Daun Pacar Kuku *Lawsonia inermis* L Terhadap *Trichophyton mentagrophytes*. Jurnal Ilmu Dasar dan Lingkungan Hidup Volume 19, Nomor 1, April, Hal. 12-19. Bogor.
- Mardawani, Relita, DT, Hartini, A. (2021). Simpup Air (*Dillenia Suffruticosa*) Sebagai Tanaman Hias Dan Fitromediasi Tanaman Gersang Di Kabupaten Sintang. Prosiding Seminar Nasional UNIMUS. Volume 4,2021. Sintang.
- Nufus, I, Qomariyah, N, Purnama, ER. (2021). Aktivitas Antidiabetik Ekstrak Daun Sawo Manila Terhadap Kadar Gula Darah dan Penyembuhan Ulkus Mencit Diabetes. Journal.unesa.ac.id Volume 10, Nomor 3: 319-328. Surabaya
- Nugroho, RA. (2018). Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium Mulawarman University Press. Samarinda.
- Nurfitriah, SF, Jayanti, K, Rofikoh, Putri BA, Trisnawati, T, Putri, R, Oktavia, SS, Alkandahri, MY, Amal S, Frianto, D, Arfania, M. (2021) Aktivitas Antipiretik Dari Beberapa Senyawa Aktif. Jurnal Buana Farma Vol.1 No.3, 2021. Karawang.
- Oktaviani, VC, Aulannisa, F, Jannah, IN, Wulandari, EA. (2021). Kajian Sistematis: Perbandingan Efektivitas Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) Dan Daun Afkrika (*Vernonia amygdalina*) Dalam Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes. Journal of Research in Pharmacy, vol 1(2) : 70-78, 2021. Semarang.
- Prananda, Y, Riza, H, Fajriaty, I, Nasrullah, Hasibuan, VM. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Simpup (*Dillenia indica* L.) Sebagai Tahapan Awal Pada Pengujian Toksisitas. Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN, 3(1).
- Ramdhini, RN. (2023). Standardisasi Mutu Simplesia Dan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.). Cendikia Farma Husada Volume XIII No. 1 Juni 2023 Hal-32.
- Rejeki, P.S., E. A. C. Putri dan R. E. Prasetya. 2018. Ovariectomi Pada Tikus dan Mencit. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP).
- Ruspandi, S, Sari, IM. (2023). Penerapan Rendam Kaki Air Hangat Dalam Penurunan Suhu Tubuh Pada Anak Demam Usia 6-12 Tahun Di Ruang

Anggrek RSUD Kota Salatiga. Jurnal Ilmu Kesehatan Vol. 2 No 8, Agustus 2023. Surakarta.

- Samiun, A, Queljoe, ED, Antasionasti, I. (2020). Uji Efektivitas Senyawa Flavonoid Dari Ekstrak Etanol Daun Sawilangit (*Vernonia cinerea*(L.)Less) Sebagai Antipiretik Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Vaksin DPT. Pharmacon Volume 9 Nomor 4 November 2020. Ratulangi.
- Sholilah, SH. (2020). Efektivitas Pemberian Parasetamol Oral Versus Parasetamol Rektal Untuk Antipiretik Pada Anak: Systematic Review. Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK) Vol.17, No.1, Bulan 2020, Hal. 22-29. Jepara.
- Siahaan, ENR, Hatta, GM, Rudy, GS. (2022). Potensi Dan Prospek Pengembangan Tanaman Simpur (*Dillenia indica* L) Di KHDTK Kintap Kecamatan Kintap Kalimantan Selatan. *Jurnal Sylva Scientiae* Vol. 05 No. 3 Juni 2022 ISSN 2622-8963 (media online).
- Stevani, Hendra. 2016. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi Praktikum Farmakologi. Jakarta:Pusdik SDM Kesehatan.
- Syafriana, V, Dewanti, NP, Yulyana A. (2021). Analisis Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Sempur (*Dillenia suffruticosa* (Griff) Martelli) Terhadap *Shigella dysenteriae* dan *Staphylococcus aureus*. Jurnal Farmasi Etam Volume 1, Nomor 2, Desember 2021. Jakarta.
- Usman, Y. (2019). Pemberdayaan Masyarakat Di Kampung Balang-Tangga Kelurahan Pai Kota Makassar Tentang Edukasi Dan Swamedikasi Penyakit Febris. Indonesian Journal of Community Dedication (IJCD) Volume 1 Nomor 2 Juli 2019. Kota Makasar.
- Utami, MR, Anjai, RD. (2020). Analisis Fitokimia Dan Toksisitas Ekstrak Etanol Daun, Kulit Batang, Akar Tanaman Simpur (*Dillenia indica* L) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) Method. *Media Farmasi p.issn 0261-2083. E.issn 2622-0962* Vol. XVI No.2, Oktober 2020. Karawang.
- Vitalia, N., Najib, A., & Ahmad, A. R. (2019). Uji toksisitas ekstrak daun pletekan (*Ruellia tuberosa* L.) dengan menggunakan metode brine shrimp lethality test (BSLT). Jurnal Fitofarmaka Indonesia, 3(1), 124-129.
- Wijaya, HM, Lina, RN. (2023). Efektipitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Dan Daun Pare (*Momordica charantia* L.) Pada Mencit Jantan Yang Dliinduksi Pepton 5%. Cendakia Journal of Pharmacy Vol. 7 No. 1, Mei 2023. Kudus.
- Yuniar, CR, Arifianto, N, Triana, DN. (2022). Perbandingan Efektivitas Antipiretik dan Analgesik Dua Merek Dagang Parasetamol dan Produk Generik Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*) (*Comparison of Antipyretic and Analgesic Effectiveness of Two Trademarks of Paracetamol and Generic Products Against Male Mice (Mus Musculus)*). Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika Vol. 4 No. 2 Juni Tahun 2022. Ponorogo.