

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Tujuh Jurai

1. Sistematika tujuh jurai (*Phaseolus lunatus* L.)

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Resales
Suku	: Papilionaceae
Marga	: Phaseolus
Jenis	: <i>Phaseolus lunatus</i> L (Depkes 2013)



Gambar 1. Tanaman tujuh jurai (*Phaseolus lunatus* L.) (Depkes 1994)

2. Morfologi tanaman

Di pulau jawa, (*Phaseolus lunatus* L) dikenal dengan kacang koro. Namun pada masyarakat Sumatra barat yang menggunakan tanaman tersebut secara empirik, lebih dikenal dengan sebutan kacang tujuh jurai.

Tanaman kacang tujuh jurai biasa terdapat di semak, dapat tumbuh menjalar hingga sepanjang 2-5 meter, batang berbentuk bulat, hijau dan berkayu serta memiliki rambut halus di sepanjang batang. Daun majemuk biasanya berukuran panjang 5-11cm dan lebar 3-8cm. Memiliki bunga majemuk, bentuk

tandan, di ketiak daun, kelopak bentuk lonceng, berbulu halus, panjang 2-2,5cm, berwarna hijau keputih-putihan, mahkota bentuk kupu-kupu, berambut halus, putih. Benang sari panjang 2-2,5 cm, berwarna putih, putik bertangkai, panjang 2-2,5 cm, putih kekuningan. Memiliki buah berbentuk polong, berisi 3-4 biji, panjang 3-5 cm, masih muda berwarna putih kehijauan setelah tua putih kecoklatan. Biji berbentuk ginjal, panjang \pm 2 cm, lebar \pm 1,5 cm, coklat muda, jenis akar tunggang, berwarna putih (Depkes 1994).

3. Khasiat tanaman

3.1 Sebagai obat antiinflamasi. Bagian daun dari genus yang sama memiliki kandungan senyawa non steroid yang berkhasiat sebagai antiinflamator bekerja bekerja untuk mencegah pembentukan asam arakhidonat pada membran sel, obat AINS secara umum tidak menghambat biosintesis leukotrien, yang diketahui ikut berperan dalam inflamasi (Wilmana 1995).

3.2 Sebagai obat demam (Antipiretik). Senyawa yang terkandung didalam tanaman kacang tujuh jurai diduga dapat meringankan demam yang merupakan bagian gejala dari peradangan (Nur et al. 2005).

3.3 Sebagai obat rasa nyeri atau sakit (Analgesik). Selain bermanfaat untuk mengobati demam dan inflamasi, senyawa non steroid ini juga bermanfaat untuk mengatasi rasa nyeri akibat pengaruh prostaglandin (Wilmana 1995). Senyawa tersebut berupa senyawa flavonoid, Flavonoid dapat menghambatan siklooksigenase atau lipooksigenase dan menghambat akumulasi leukosit di daerah sehingga dapat menjadi antiinflamasi (Agustina 2015).

4. Kandungan kimia

4.1 Flavonoid. Flavonoid telah ditemukan secara luas pada tanaman. Peranan senyawa flavonoid pada tanaman cukup beragam, mulai dari memproduksi pigmen berwarna kuning, merah, atau biru pada bunga, hingga sebagai penangkal terhadap mikroba dan insekta. Senyawa flavonoid memiliki struktur dasar yang dibentuk dari 15 atom C ($C_6-C_3-C_6$) (Andarwulan & Faradila 2012). Flavonoid merupakan turunan dari 2-fenilbenzopiren yang mengandung 3 cincin yaitu cincin A,B,C. Struktur dasar nya adalah 2 cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan dengan cincin heterosiklik di tengah (C) (Simanjuntak 2012).

Secara umum flavonoid dapat dibagi ke dalam tiga jenis berdasarkan perbedaan struktur C_3 yang mengikat dua gugus benzena. Ketiga jenis tersebut adalah kalkon, auron, dan flavonoid. Lebih lanjut, berdasarkan posisi cincin B terhadap cincin C pada flavonoid, senyawa flavonoid dapat dibagi menjadi tiga jenis, yaitu flavonoid (2-fenilbenzopiran), isoflavonoid (3-benzopiran), dan neoflavonoid. Berdasarkan tingkat oksidasi dan kejenuhannya pada cincin C pada flavonoid, flavonoid dapat dibagi menjadi delapan jenis, yaitu flavan, flavanon, flavon, flavonol, dihidroflavonol, flavan-3-ol, flavan-4-ol, flavan-3,4-diol (Andarwulan & Faradila 2012).

4.2 Saponin. Saponin berasal dari bahasa latin *sapo* yang artinya sabun karena sifatnya menyerupai sabun. Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat, menimbulkan busa dikocok dengan air dan pada konsentrasi yang rendah dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah (Cheeke 2004).

4.3 Polifenol. Polipenol merupakan senyawa yang tersusun dari banyak senyawa fenol. Fenol merupakan senyawa non gizi yang mempunyai minimal satu cincin aromatic dengan satu gugus atau lebih gugus hidroksil, sedangkan senyawa polifenol mempunyai lebih dari satu cincin aromatik. Sumber senyawa polifenol adalah teh, kopi, buah-buahan, minyak zaitun, cinnamon, dan sebagainya. Keberadaan polifenol selain bertanggung jawab pada pembentukan rasa pahit dan sepat, tetapi juga menimbulkan karakteristik warna coklat (Prayoga 2010).

B. Simplisia

1. Definisi simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami proses apapun kecuali dinyatakan lain, umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan atau mineral (Gunawan & Mulyani 2004).

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia hewani adalah simplisia

yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan (mineral) adalah simplisia berupa bahan pelikan (mineral) yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia harus memenuhi persyaratan minimal untuk menjamin keseragaman senyawa aktif, keamanan maupun kegunaannya. Faktor yang mempengaruhi yaitu bahan baku simplisia, proses pembuatan simplisia serta cara penyimpanan bahan baku simplisia dan cara pengepakan (Gunawan & Mulyani 2004).

2. Cara pengumpulan simplisia

2.1 Pengumpulan bahan baku. Pengumpulan bahan baku simplisia sangat dipengaruhi beberapa faktor yaitu umur tumbuhan, bagian tumbuhan, waktu panen, dan lingkungan tempat tumbuh (Wahyuni *et al.* 2014)

2.2 Sortasi basah. Sortasi basah bertujuan untuk memisahkan kotoran atau bahan asing yang ada dari tumbuhan sebelum dilakukannya pencucian. Dengan cara membuang bagian-bagian yang tidak perlu sebelum pengeringan, sehingga didapatkan herba yang bersih dan layak untuk digunakan (Wahyuni *et al.* 2014).

2.3 Pencucian. Pencucian bertujuan untuk menghilangkan sisa tanah dan pengotor lainnya yang masih melekat pada tumbuhan. Pencucian dilakukan dengan air bersih. Dilakukan sesingkat mungkin agar tidak menghilangkan zat berkhasiat yang ada pada tumbuhan tersebut (Wahyuni *et al.* 2014).

2.4 Perajangan. Perajangan bertujuan untuk mempermudah pada saat proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan. Sebelum dilakukan perajangan tumbuhan dijemur dalam keadaan utuh selama 1 hari. Perajangan dapat dilakukan dengan menggunakan pisau, ataupun dengan menggunakan alat mesin perajang khusus, sehingga hasil akhir perajangan menjadi tipis dengan ukuran yang dikehendaki (Wahyuni *et al.* 2014).

2.5 Pengeringan. Pengeringan simplisia bertujuan untuk mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik sehingga mencegah penurunan waktu penyimpanan serta berguna untuk menghindari simplisia mudah rusak, berjamur, dan kandungan bahan aktifnya berubah. Pengeringan dapat dilakukan

dengan dua cara yaitu pengeringan secara alamiah dan pengeringan buatan. Pengeringan secara alamiah dapat dilakukan dengan cara menjemur simplisia di bawah sinar matahari langsung dan tergantung cuaca. Cara ini digunakan untuk mengeringkan bagian tanaman yang lunak seperti bunga, daun dan sebagainya. Pengeringan secara buatan dapat dilakukan menggunakan mesin pengeringan seperti mesin pemanas (oven) bertenaga listrik atau diesel. Panas yang dihasilkan mesin lebih stabil sehingga pengeringan pun lebih terkontrol, waktu pengeringannya tidak tergantung cuaca, sehingga proses pengeringan lebih cepat dan kualitas yang dihasilkan lebih baik. Hal-hal yang perlu diperhatikan saat pengeringan ialah suhu pengeringan, kelembapan udara, aliran udara, waktu pengeringan, dan luas permukaan bahan (Sudewo 2009).

2.6 Sortasi kering. Sortasi kering bertujuan untuk memisahkan benda asing seperti bagian-bagian tanaman yang tidak diinginkan dan adanya sisa pengotor lain yang masih ada tertinggal pada simplisia kering. Proses ini dilakukan secara manual (Wahyuni *et al.* 2014).

2.7 Pengepakan dan penyimpanan. Pengepakan dan penyimpanan bertujuan untuk menghindari kerusakan pada simplisia. Dalam proses pengepakan dan penyimpanan dipilih wadah yang bersifat tidak toksik dan tidak dapat bereaksi dengan isinya sehingga tidak akan menimbulkan terjadinya reaksi, perubahan warna, bau, dan rasa pada simplisia yang disimpan. Untuk simplisia yang tidak tahan panas maka di simpan pada wadah yang dapat melindungi simplisia terhadap cahaya matahari, misalnya aluminium foil, plastik atau botol yang berwarna gelap. Penyimpanan simplisia kering pada suhu kamar (15°C - 30°C) (Wahyuni *et al.* 2014).

C. Ekstrak

1. Pengertian ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai (Depkes 2000).

2. Metode ekstraksi

Ekstraksi adalah segala proses penarikan zat utama yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut yang dipilih berdasarkan zat yang ingin dilarutkan. Bahan-bahan tanaman terdiri dari campuran zat yang berbeda-beda, beberapa bahan ada yang mempunyai efek farmakologi oleh karena itu dianggap sebagai zat yang dibutuhkan dan yang lain jika tidak aktif secara farmakologis dianggap sebagai zat *inert* (Ansel 2011).

Ekstraksi serbuk kering jaringan tumbuhan dapat dilakukan secara maserasi, refluks, atau soxhletasi dengan menggunakan pelarut yang tingkat kepolarannya berbeda (Putra *et al.* 2014).

2.1 Maserasi. Maserasi berasal dari kata "*macerare*" artinya melunakkan. Maserata adalah hasil penarikan simplisia dengan cara maserasi, sedangkan maserasi adalah cara penarikan simplisia dengan cara merendam simplisia tersebut dalam cairan penyari pada suhu biasa ataupun menggunakan pemanasan (Syamsuni 2012). Kelemahan utama dari metode maserasi ini adalah prosesnya yang cukup memakan waktu yang lama, dan berlangsung dalam beberapa jam sampai beberapa minggu. Ekstraksi secara menyeluruh juga dapat menghabiskan sejumlah besar volume pelarut dan berpotensi dapat hilangnya metabolit. Selain itu, beberapa senyawa tidak terekstraksi jika kurang larut dalam suhu kamar. (Ditjen POM 2000). Maserasi pada umumnya dilakukan dengan cara direndam 10 bagian serbuk simplisia dalam 75 bagian cairan penyari selama 5 hari kemudian disaring, endapan yang terbentuk kemudian dipisahkan dan filtratnya dipekatkan (Depkes 1986).

2.2 Remaserasi. Suatu bagian serbuk kering simplisia ditambah 10 bagian pelarut, direndam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk dan didiamkan selama 18 jam. Pisahkan maserat dengan cara pengendapan, sentrifugasi dan filtrasi. Proses penyarian diulang sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama (Depkes 2008).

2.3 Perkolasi. Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai terjadinya penyarian sempurna yang umumnya dilakukan dengan suhu kamar. Proses perkolasi terdiri dari tahap pengembangan bahan, tahap

perendaman, tahap perkolasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penampungan ekstrak) secara terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat). Perkolasi adalah prosedur yang paling sering digunakan untuk mengekstrak bahan aktif dalam penyusunan tingture dan ekstrak cairan (Tiwari *et al.* 2011). Proses perkolasi terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap perendaman antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetasan/penampungan perkolat) sampai diperoleh ekstrak (DepKes 2000).

2.4 Refluks. Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya dalam jangka waktu tertentu dimana pelarut akan terkondensasi menuju pendingin dan kembali ke labu. Ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Kekurangan yang utama dari metode ini adalah terdegradasinya komponen yang tidak tahan panas (Ditjen POM 2000).

2.5 Sokletasi. Sokletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru, dengan menggunakan soklet sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan sejumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Depkes 2000). Keuntungan proses ini jika dibandingkan dengan proses lainnya yaitu dapat mengekstrak bahan aktif dengan lebih banyak walaupun menggunakan pelarut yang lebih sedikit (Endarini 2016).

3. Pelarut

Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 70% karena bersifat universal dan selektif terhadap metabolit sekunder, selain itu pelarut etanol akan menyari senyawa aktif dalam ekstrak simplisia dengan nilai kapasitas antioksidan paling tinggi dibandingkan dengan pelarut heksan, metanol, dan air (Nur & Astawan 2011).

Penggunaan etanol 70% sebagai pelarut karena etanol 70% dapat melarutkan senyawa organik dalam tumbuhan baik yang bersifat polar maupun nonpolar, tidak beracun, tidak mudah ditumbuhi kapang dan kuman, dan pemanasan yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Selain itu etanol 70% mempunyai titik didih yang rendah (78,4°C) sehingga mudah diuapkan, aman digunakan dan mudah mendapatkannya (Inayati 2010).

Menurut Markham (1988), aglikon flavonoid adalah aglikon yang mempunyai sifat kimia senyawa fenol. Flavonoid adalah salah satu golongan fenol alam terbesar, karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil, atau suatu gula, flavonoid merupakan senyawa polar, maka umumnya flavonoid larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetil sulfoksida, dimetil formamida, air dan lain-lain.

3.1 Etanol. Pelarut etanol (C_2H_5OH) atau dengan nama lain etil alkohol, hidroksietana, alkohol absolut dan alkohol murni. Etanol merupakan molekul yang sangat polar karena adanya gugus hidroksil (OH) dengan keelektronegatifan oksigennya yang sangat tinggi sehingga menimbulkan terjadinya suatu ikatan hydrogen dengan suatu molekul lain, sehingga etanol dapat berikatan dengan molekul non polar karena adanya gugus etil (C_2H_5) yang sifatnya adalah non polar. Etanol dapat melarutkan senyawa polar dan non polar. Etanol merupakan alkohol yang paling tidak beracun (apabila dalam jumlah sedikit), umumnya digunakan sebagai pelarut, dan sebagai antiseptik. Etanol memiliki berat molekul 46,06 gram/mol, massa jenis 0,789 gram/cm³, titik didih 78,4°C, dan tidak ada warna. Etanol mempunyai kelarutan yang relatif tinggi dan bersifat inert sehingga tidak bereaksi dengan komponen lainnya. Etanol lebih mudah menembus membran sel intraseluler dari bahan tanaman. Etanol memiliki titik didih rendah sehingga mudah diuapkan tanpa menggunakan suhu yang tinggi (Susanti *et al.* 2012).

3.2 n-Heksana. Pelarut *n*-heksana merupakan hasil penyulingan minyak tanah yang terdiri dari suatu campuran rangkaian hidrokarbon, transparan, tidak berwarna, mudah terbakar, tidak larut dalam air, dapat larut dalam alkohol, benzene, kloroform, dan eter. Pelarut *n*-heksana dapat melarutkan senyawa yang sifatnya non polar seperti sterol, terpenoid, triterpenoid dan fenil propanoid (Triwari *et al.* 2011). *n*-Heksana mudah menguap sehingga mudah dalam proses refluks. *N*-heksana mempunyai titik didih antara 65°C-70°C (Susanti *et al.* 2012).

3.3 Etil asetat. Pelarut Etil asetat merupakan jenis pelarut yang bersifat semi polar. Etil asetat memiliki titik didih yang relatif rendah yaitu 77°C sehingga memudahkan pada proses pemisahan minyak dari pelarutnya dalam

proses destilasi. Wujud dari pelarut etil asetat yaitu berupa cairan tak mempunyai warna dan bau yang khas (Triwari *et al.* 2011). Senyawa yang dapat larut ke dalam pelarut etil asetat yaitu alkaloid, flavonoid, polifenol (Harbone 1987).

3.4 Air. Air dipertimbangkan sebagai pelarut karena sifatnya stabil, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, tidak toksik, mudah diperoleh dan alamiah. Air dapat melarutkan enzim yang terlarut dengan adanya air akan menyebabkan reaksi enzimatik, yang mengakibatkan penurunan mutu, tetapi adanya air akan mempercepat proses hidrolisis. Senyawa yang dapat larut dalam pelarut air adalah garam alkaloid, minyak menguap, glikosida, gula, gom, pati, protein, saponin, dan tanin (Depkes 1986).

3.5 Metanol. Metanol merupakan pelarut yang sering digunakan dalam proses isolasi senyawa organik bahan alam (Susanti *et al.* 2012). Metanol merupakan pelarut universal yang mempunyai gugus polar (-OH) dan gugus non polar (CH₃) sehingga dapat menarik senyawa yang sifatnya polar dan non polar (Astarina 2013).

D. Demam

1. Definisi

Demam merupakan kendali terhadap peningkatan suhu tubuh akibat suhu *set point* hipotalamus meningkat. Alasan yang paling umum ketika hal ini terjadi adalah adanya infeksi, kelainan inflamasi dan terapi beberapa obat (Sweetman 2008). Demam adalah keadaan dimana suhu tubuh lebih dari 37,5°C dan bisa menjadi manifestasi klinis awal dari suatu infeksi. Suhu tubuh manusia dikontrol oleh hipotalamus. Selama terjadinya demam hipotalamus di *reset* pada level temperature yang paling tinggi (Dipiro 2008).

Suhu tubuh adalah cerminan dari keseimbangan antara produksi dan pelepasan panas, keseimbangan ini diatur oleh pengatur suhu (termostat) yang terdapat di otak (hipotalamus). Pada orang normal termostat diatur pada suhu 36,5°C -37,2°C (Hartanto 2003).

Demam pada umumnya diartikan sebagai kenaikan suhu di atas $37,2^{\circ}\text{C}$ (Nelwan 2006). Demam didefinisikan sebagai suatu bentuk sistem pertahanan non spesifik yang menyebabkan perubahan mekanisme pengaturan suhu tubuh sehingga mengakibatkan kenaikan suhu tubuh di atas variasi sirkadian yang normal sebagai akibat dari perubahan pusat termoregulasi yang terletak dalam hipotalamus interior.

Suhu tubuh normal dapat dipertahankan pada perubahan suhu lingkungan, karena adanya kemampuan pada pusat termoregulasi untuk mengatur keseimbangan antara panas yang diproduksi oleh jaringan, khususnya oleh otot dan hepar, dengan panas yang hilang. Mekanisme kehilangan panas yang penting adalah vasodilatasi dan berkeringat. Berkeringat terutama menonjol saat demam mulai turun (Ganong 2008).

Demam yang berarti temperatur tubuh di atas normal, dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu (Guyton 2007). Biasanya terdapat perbedaan antara pengukuran suhu di aksila dan oral maupun rektum. Dalam keadaan biasa perbedaan ini berkisar sekitar $0,5^{\circ}\text{C}$, suhu rektal lebih tinggi dari pada suhu oral (Nelwan 2006).

Ada beberapa tipe demam menurut Nelwan (2007) diantaranya yaitu :

1.1 Demam septik. Pada setiap demam septik suhu badan berangsur naik ke tingkat yang tinggi sekali pada malam hari dan turun kembali pada ke tingkat di atas normal pada pagi hari. Demam ini disertai keluhan menggigil dan berkeringat.

1.2 Demam remiten. Pada tipe demam remiten suhu badan dapat turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu badan normal. Perbedaan suhu yang mungkin tercatat dapat mencapai dua derajat dan tidak sebesar perbedaan suhu pada demam septik.

1.3 Demam intermiten. Pada demam intermiten, suhu badan turun ke tingkat yang normal selama beberapa jam dalam satu hari. Bila demam seperti ini

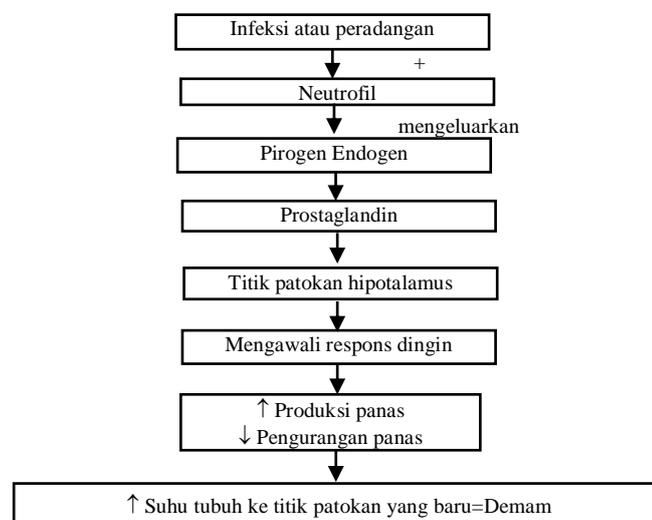
terjadi dua hari sekali disebut tersiana dan bila terjadi dua hari bebas demam diantara dua serangan demam disebut kuartana.

1.4 Demam kontinyu. Pada setiap demam kontinyu variasi suhu sepanjang hari tidak berbeda lebih dari satu derajat celcius. Pada tingkat demam yang terus-menerus tinggi sekali disebut hiperpireksia.

1.5 Demam siklik. Pada tipe demam siklik terjadi kenaikan suhu badan selama beberapa hari yang diikuti oleh periode bebas demam untuk beberapa hari yang kemudian diikuti oleh kenaikan suhu seperti semula.

2. Mekanisme demam

Demam terjadi sebagai bentuk respon terhadap rangsangan pirogenik, maka monosit, makrofag, dan sel-sel Kupffer mengeluarkan suatu zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen IL-1 (Interleukin 1), TNF α (Tumor Necrosis Factor α), IL-6 (Interleukin 6), INF (Interferon) yang bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan patokan thermostat. Hipotalamus mempertahankan suhu di titik patokan yang baru dan bukan di suhu normal. Sebagai contoh, pirogen endogen meningkatkan titik patokan menjadi 38,9°C, hipotalamus merasa bahwa suhu normal sebesar 37°C sudah terlalu dingin untuk suhu tubuh, sehingga organ ini memicu mekanisme-mekanisme respon dingin untuk meningkatkan suhu tubuh (Ganong 2002). Mekanisme demam dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme demam (Sherwood 2001).

3. Penyebab demam

Demam merupakan gejala bukan suatu penyakit. Demam adalah respon normal tubuh terhadap adanya infeksi. Infeksi adalah keadaan masuknya mikroorganisme kedalam tubuh. Mikroorganisme tersebut dapat berupa virus, bakteri, parasit, maupun jamur. Kebanyakan demam disebabkan oleh infeksi virus. Demam bisa juga disebabkan oleh paparan panas yang berlebihan (*overhating*), dehidrasi atau kekurangan cairan, maupun alergi terjadi dikarenakan adanya gangguan sistem imun (Lubis 2009).

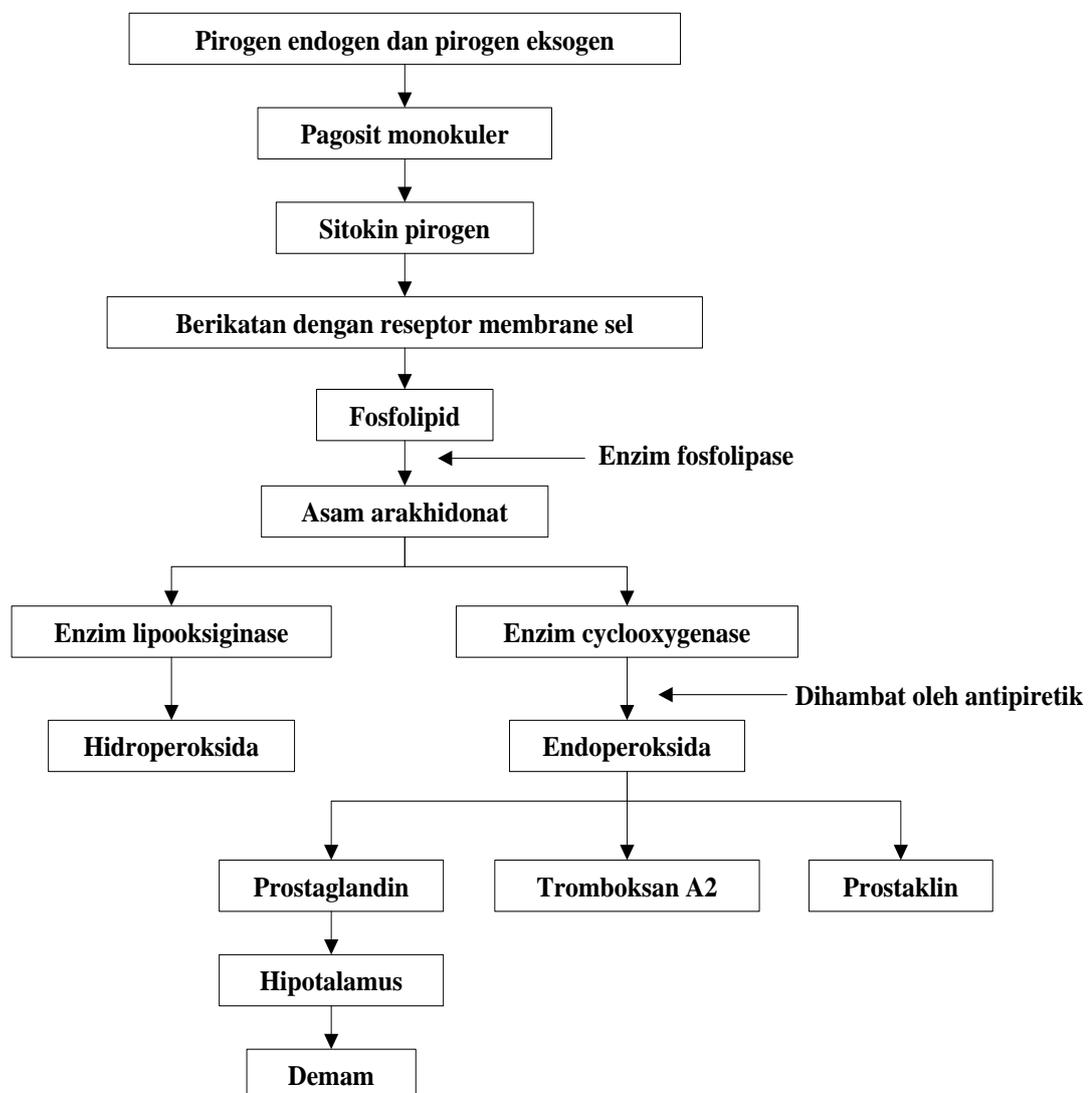
4. Patofisiologi demam

Pengaturan suhu tubuh diatur oleh hipotalamus melalui mekanisme balik (Guyton 2008). Patokan suhu menjadi lebih tinggi dikarenakan adanya sitokan yang terekskresi, tetapi pada keadaan ini pengaturan suhu tubuh tetap berlangsung (Sherwood 2001). Aktivasi sistem saraf simpatik yang menginduksi vasokonstriksi pembuluh darah kulit, menghambat aktivasi kelenjar keringat, mengaktifkan pusat menggigil pada hipotalamus, sehingga produksi panas menjadi meningkat yang disebabkan karena adanya perubahan patokan suhu tubuh (Sherwood 2001).

Demam terjadi karena pelepasan pirogen eksogen yang berasal dari mikroorganisme atau merupakan hasil rekasi imunologi yang tidak berdasarkan suatu infeksi. Pirogen diduga suatu protein yang identik dengan interleukin-1. Zat ini merangsang pelepasan asam arakidonat di hipotalamus, serta mengakibatkan peningkatan sintesis prostaglandin E₂ yang akan menyebabkan demam. Suhu tubuh dapat bertambah tinggi lagi karena meningkatnya aktivitas metabolisme yang mengakibatkan penambahan produksi panas dan karena penyaluran panas ke permukaan kulit kurang sehingga demam dalam tubuh bertambah (Nelwan 2009).

Peningkatan suhu tubuh berhubungan dengan tingkat sitokin pirogen yang diproduksi untuk mengatasi berbagai rangsang. Untuk mengeluarkan pirogen endogen (eksotoksin dan endotoksin) menginduksi leukosit dengan IL-1 dan TNF α , selain IL-6 dan IFN. Pirogen endogen bekerja pada system saraf pusat tingkat OVLT (*Organum Vasculosum Laminae Terminalis*) yang dikelilingi oleh bagian medial dan lateral nukleus preoptik, hipotalamus anterior, dan septum palusolum (Nelwan 2006).

Prostaglandin yang dapat menyebabkan demam adalah prostaglandin E₂ (PGE₂). Hipotalamus anterior mengandung banyak neuron termosensitif, serotonin dan norepinephrin yang berperan dalam terjadinya demam, selain itu pirogen endogen menjadi penyebab meningkatnya konsentrasi mediator tersebut. Kemudian kedua monoamina ini akan meningkatkan adenosin monofosfat siklik (cAMP) dan prostaglandin disusun saraf pusat sehingga suhu thermostat meningkat dan tubuh menjadi panas untuk menyesuaikan suhu thermostat (Ganong 2008). Patofisiologi demam dan antipiretik dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Patofisiologi demam dan antipiretik (Ernawati 2010)

5. Pengobatan demam dengan antipiretik

Demam diterapi dengan menggunakan obat golongan antipiretik antara lain parasetamol, ibuprofen, dan aspirin (Tjay & Rahardja 2007). Antipiretik berguna sebagai penghilang dan penurun demam (Newman 2002). Pemberian obat antipiretik bertujuan untuk menurunkan set point hipotalamus melalui pencegahan terbentuknya prostaglandin dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase* (Tjay & Rahardja 2007). Acetaminophen atau parasetamol (*N-acetyl-para-aminophen* atau *APAP*) merupakan obat-obatan golongan antipiretik yang sering digunakan di seluruh dunia (Hay *et al.* 2009). Di Indonesia parasetamol tersedia sebagai obat bebas. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin yang mempunyai efek antipiretik. Parasetamol mempunyai efek antipiretik-analgesik dalam dosis yang sebanding dengan aspirin, tetapi efek antiinflamasinya sangat lemah (Katzung 2002). Pada penggunaan parasetamol reaksi alergi jarang terjadi, jika terjadi suatu alergi gejala yang timbul berupa eritema atau urtikaria dan gejala yang lebih berat berupa demam dan adanya lesi pada mukosa (Freddy 2007). Pada pemberian parasetamol dosis terapi kadang akan timbul peningkatan ringan enzim hati dalam darah tanpa disertai adanya perubahan warna, keadaan ini bersifat reversibel jika pemberian obat dihentikan. Pada penggunaan kronis dengan dosis 3-4 gram/hari akan menyebabkan kerusakan hati, dan pada dosis di atas 6 gram/hari akan menyebabkan nekrosis hati yang bersifat tidak reversibel (Tjay & Rahardja 2007). Menurut Wilmana & Sulistia 2007, obat antipiretik yang sering digunakan yaitu parasetamol, ibuprofen, dan aspirin :

5.1 Parasetamol. Parasetamol merupakan salah satu obat antipiretik yang sering digunakan di lingkungan masyarakat. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin yang berkhasiat sebagai antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1983, efek dari obat golongan antipiretik disebabkan oleh gugus aminobenzen (Freddy 2007). Penggunaan asetaminophen dikurangi dan diawasi karena asetaminophen bersifat nefrotoksik dan karsinogenik, dan jika digunakan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan nefropati analgesic. Proses absorpsi asetaminophen di usus sangat cepat sedangkan secara rektal lebih lambat

(Tjay & Rahardja 2007). Saluran cerna merupakan absorpsi yang sempurna dan cepat. Konsentrasi tinggi dalam plasma dicapai dalam waktu $\frac{1}{2}$ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam (Freddy 2007). Paracetamol hampir tidak memiliki efek antiinflamasi. Di Indonesia acetaminophen lebih dikenal dengan nama paracetamol dan disediakan sebagai obat bebas, antara lain Panadol®, Bodrex®, dan Termorex® (Wilmana & Sulistia 2007).

5.2 Ibuprofen. Ibuprofen merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid derivat asam propionat yang mempunyai aktivitas analgetik. Mekanisme ibuprofen adalah menghambat isoenzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2 dengan cara mengganggu perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Enzim siklooksigenase berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan asam arakidonat, sedangkan prostaglandin adalah molekul pembawa pesan pada proses inflamasi atau peradangan. Efek analgetik ibuprofen adalah sama seperti aspirin. Efek analgetik obat tersebut terlihat dengan memberikan dosis 1200-2400 mg sehari (Wilmana dan Gan 2007). Penggunaan ibuprofen untuk mengurangi penyakit sebagai analgetik-antipiretik. Ibuprofen ketika digunakan secara oral akan diabsorpsi secara cepat oleh usus dengan konsentrasi puncak dalam plasma terjadi dalam waktu 1-2 jam. Ibuprofen akan terikat oleh protein plasma sekitar 90-99%. Metabolisme ibuprofen melalui hidrosilasi maupun karboksilasi. Ekskresi ibuprofen sangat cepat sekitar $\pm 90\%$ pada urin dalam bentuk metabolit (Tjay & Raharja 2002).

5.3 Aspirin. Aspirin (asam asetilsalisilat) merupakan suatu jenis obat turunan dari keluarga salisilat yang sering digunakan sebagai obat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Aspirin memiliki efek anti koagulan dan digunakan dalam dosis rendah dalam jangka waktu yang lama untuk menghindari serangan jantung. Bodrex® dan inzana® merupakan salah satu contoh obat aspirin yang dijual umum di pasaran (Wilmana & Sulistia 2007). Aspirin mempunyai efek antipiretik yaitu dapat menurunkan suhu tubuh yang tinggi yang diperantarai oleh hambatan kedua COX (*Cyclooxygenase*) di dalam sistem saraf pusat dan hambatan IL-1 (yang dihasilkan dari makrofag selama proses inflamasi). Terjadinya penurunan suhu tubuh dikaitkan dengan meningkatnya panas yang

hilang karena vasodilatasi dari pembuluh darah permukaan dan disertai banyaknya keluar keringat (Katzung 2002).

Aspirin tidak dianjurkan untuk dikonsumsi anak-anak, walaupun aspirin merupakan obat yang efektif untuk menurunkan demam. Aspirin juga tidak dianjurkan untuk demam yang ringan, karena efek samping aspirin dapat merangsang asam lambung dan dapat mengakibatkan pendarahan pada usus. Bila dosis perhari dikonsumsi lebih dari 325 mg dan aspirin dikonsumsi bersamaan dengan antasida atau antagonis H₂, maka efek samping mual, rasa tidak nyaman di perut, dan pendarahan pada usus biasanya dapat dihindari (Wilmana & Sulistia 2007). Pemberian aspirin pada anak-anak dengan infeksi virus terbukti dapat meningkatkan resiko Sindrom Reye (Katzung 2002).

E. Metode Uji Antipiretik

1. Vaksin DTP-HB-Hib

Vaksin DTP-HB-Hib merupakan vaksin kombinasi dari beberapa penyakit yang bertujuan untuk mempermudah dalam penggunaannya. Vaksin dapat digolongkan berdasarkan jenis, viabilitas, kombinasi dan cara pembuatan. Jenis mikroba dalam sel yaitu, vaksin bakterial yang terdiri dari bakteri hidup yang telah dilemahkan, yang memiliki sifat antigen yaitu polisakarida dari kapsel bakteri atau fragmennya dan vaksin viral yang terdiri dari virus hidup yang telah dilemahkan yang mempunyai sifat antigen yaitu fragmennya (Tjay & Rahardja 2015).

Metode ini dilakukan dengan cara hewan uji sebelum penyuntikkan vaksin DTP-HB-Hib dilakukan pengukuran suhu rektal awal. Hewan uji disuntikkan vaksin DTP-HB-Hib 0,2 ml secara intramuskular pada bagian paha untuk menginduksi terjadinya demam dan sebelum dilakukan penyuntikkan vaksin DTP-HB-Hib diukur suhu badan tikus untuk mengetahui suhu tubuh normalnya. Penelitian ini, dibagi menjadi 5 kelompok dari masing-masing kelompok terdiri 5 tikus dan berikan sediaan uji, kemudian diamati pada menit ke 30, 60, 90, dan 120. (Jansen *et al.* 2015).

Vaksin DTP-HB-Hib terdiri dari kuman difteri atau toksoid difteri yang dilemahkan, toksoid tetanus, *B. Pertussis*, HbsAg dan konjugat Hib yang memiliki efek samping demam. Vaksin hepatitis B merupakan vaksin virus rekombinan yang telah di inaktivasi dan tidak menimbulkan infeksi, berasal dari HBsAg yang dihasilkan dalam sel ragi (Tjay & Rahardja 2015). Menurut Tjay Rahardja (2015), vaksin Hib merupakan vaksin yang digunakan untuk mencegah penyakit Hib (*Haemophilus influenzae* tipe b). Vaksin DTP-HB-Hib digunakan induksi karena dapat menimbulkan demam. Demam yang dihasilkan disebabkan oleh adanya kandungan toksin mikroba *Bordetella pertussis* dalam vaksin. Sebagai respon pertahanan tubuh, sel-sel monokuler mengeluarkan sitokin yang mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Jong *et al.* 2001). Efek samping dari vaksin DTP-HB-Hib yaitu gejala yang bersifat sementara seperti, lemas, demam, pembengkakan, kemerahan daerah suntikan. Gejala berat seperti demam tinggi, iritabilitas, yang terjadi 24 jam setelah imunisasi. Reaksi yang terjadi bersifat ringan dan biasanya menghilang dalam 2 hari terhadap balita setelah dilakukan imunisasi (Probandari *et al.* 2013).

2. Pepton

Pepton merupakan derivat protein yang larut dalam air, yang didapat dari hidrolisis parsial protein oleh asam atau enzim dalam pencernaan. Pepton juga sering dimanfaatkan sebagai media pada pembiakan bakteri. Pepton diduga dapat membentuk pirogen endogen, yang merupakan suatu zat yang dapat menimbulkan demam (Anonim 2003). Senyawa pepton bersifat pirogen sehingga dapat meningkatkan suhu tubuh hewan percobaan. Induksi pepton umumnya menggunakan hewan coba mencit dan setelah dan setelah suhu tubuh naik dapat dilakukan pengukuran untuk aktivitas antipiretik senyawa uji. Pepton merupakan protein yang terhidrolisa, poten sebagai pemicu demam dan tidak memiliki sifat toksik (Budiman 2010).

Induksi pepton dilakukan dengan beberapa kelompok hewan uji dipuasakan selama 18 jam sebelum dilakukan pengujian, dilakukan pengukuran suhu rektal untuk mengetahui suhu awal (suhu standar). Induksi pepton diberikan melalui subkutan, setelah 1 jam pemberian induksi lakukan pengukuran suhu

rektal hewan uji, jika suhu naik $0,6^{\circ}\text{C}$ dari suhu awal maka hewan uji dikatakan demam (Tamsuri 2007).

3. Induksi ragi Brewel

Induksi subkutan ragi Brewel adalah suatu larutan yang berupa suspensi yang telah diketahui dapat menyebabkan demam pada tikus. Ragi merupakan induksi demam yang sering disebut dengan demam pirogen karena meningkatkan produksi prostaglandin (PGE₂) yang merupakan pengatur termoreguler pada suhu yang lebih tinggi. Prinsip induksi ragi Brewel merupakan injeksi intravena ke tubuh tikus dibawah kondisi tertentu yang selanjutnya dipantau dan dicatat suhu tikus dalam jangka waktu tertentu. Thermometer dimasukkan selama 2 cm ke dalam rektum hewan coba, kemudian akan diperoleh suhu awal (initial). Injeksi diberikan pada tengkuk leher hewan coba, lalu pijat untuk memicu penyebaran ragi Brewel dalam kulit. Sesaat setelah diinduksi hewan coba tidak boleh diberi makan tetapi boleh diberi minum. Delapan belas jam setelah penyuntikan peningkatan suhu pada hewan coba diukur melalui rektum tikus, lakukan pengulangan dalam rentan waktu 30 menit. Hewan coba diberikan senyawa uji maupun obat standar dengan pemberian melalui oral. Suhu tubuh diukur kembali setelah 30 menit hingga menit ke 150 (Vogel 2002).

4. Induksi lipopolisakarida

Lipopolisakarida merupakan dari bakteri gram negatif, misalnya *E. coli*, menyebabkan demam pada kelinci setelah pemberian melalui injeksi intravena. Lipopolisakarida yang sesuai, dapat menyebabkan demam, setelah 60 menit menyuntikkan lalu ukur suhu tubuh, peningkatan suhu tubuh 1°C atau lebih dosis antara $0,1$ dan $0,2 \mu\text{g} / \text{kg}$. Pada kelinci, dua suhu tertinggi yang meningkat diamati. Maksimum pertama terjadi setelah 70 menit, yang kedua setelah 3 jam. Kelinci dari kedua jenis kelamin dan berbagai strain dengan tubuh berat antara 3 dan 5 kg bisa digunakan. Hewan ditempatkan ke dalam kandang yang sesuai dan ukur suhu awal dengan thermometer ke dalam rektum. Hewan diizinkan untuk beradaptasi dengan kandang selama 60 menit. Kemudian $0,2\text{ml} / \text{kg}$ mengandung $0,2 \mu\text{g}$ lipopolisakarida disuntikkan secara intravena ke dalam telinga kelinci lalu 60 menit kemudian senyawa uji diberikan melalui oral. Suhu tubuh kelinci diukur kembali setiap 30 menit minimal selama 3 jam (Vogel 2002).

F. Hewan Percobaan

Dalam pelaksanaan suatu penelitian, peneliti harus membuat dan menyesuaikan protokol dengan standar yang berlaku secara ilmiah dan etik penelitian kesehatan. Etik penelitian kesehatan secara umum tercantum dalam *World Medical Association*, yaitu: *respect* (menghormati hak dan martabat makhluk hidup, kebebasan memilih dan berkeinginan, serta bertanggung jawab terhadap dirinya, termasuk di dalamnya hewan coba), *beneficiary* (bermanfaat bagi manusia dan makhluk lain, manfaat yang didapatkan harus lebih besar dibandingkan dengan resiko yang diterima), dan *justice* (bersikap adil dalam memanfaatkan hewan percobaan) (Ridwan 2013).

1. Sistematika tikus putih

Sistematika tikus menurut Depkes (2009), sebagai berikut :

Dunia	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Classis	: Mamalia
Sub Classis	: Plasentalia
Orde	: Rodentia
Familia	: Murindae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvergicus</i>

2. Karakteristik tikus

Tikus merupakan hewan yang relatif resisten terhadap infeksi dan tikus juga merupakan hewan yang cerdas. Tikus putih umumnya tenang dan mudah ditangani. Tikus putih bersifat fotopobik seperti halnya mencit cenderung untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Suhu tubuhnya 37,5°C dan apabila diberlakukan kasar tikus akan menjadi galak dan biasanya akan menyerang pemegangnya (Sugiyanto 1995). Tikus galur wistar memiliki bobot yang lebih ringan dan lebih galak daripada galur *sprague dawley*. Tikus ini banyak digunakan pada penelitian toksikologi, penyakit infeksi, uji efikasi, dan aging (Stevani 2016).

Hewan uji merupakan suatu sumber variasi availabilitas sistemik, distribusi dan kecepatan eliminasi obat-obat. Tikus jantan kecepatan metabolisme lebih cepat dibandingkan tikus betina (Sugiyanto 1995).

3. Kondisi ruang dan pemeliharaan hewan uji

Menempatkan hewan pengerat di laboratorium sesuai dengan lingkungannya bertujuan untuk mengoptimalkan kesejahteraan hewan dan merupakan hal penting yang perlu dipertimbangkan. Pengaturan perkandangan yang ideal harus mempertimbangkan aspek sosial, alat gerak, fisiologis, dan persyaratan perilaku spesies tertentu. Luas lantai kandang untuk sekelompok tikus dengan jumlah hingga lima ekor tikus dengan berat badan 250-300 gram adalah 1500 cm² dan sebaiknya 1800 cm² (Patterson dan Kane 2002). Ketinggian bagian atas kandang tikus dengan berat 250-300 gram adalah 22 cm. Kandang tikus dibuat dari plastik (misal *polypropylene*, *polycarbonate*, *polysulphone*, *poly etherimide*), lantai dan dinding bak dengan *wire mesh* pada puncaknya kecuali kandang untuk tujuan khusus seperti kandang dengan filter pada bagian atas kandang atau berventilasi. Suhu ruangan kandang berkisar antara 20-26°C dengan kelembapan udara berkisar 40-70%. Semua hewan harus disediakan air segar dan pakan untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup yang optimal. Diet dengan nutrisi yang memadai harus disediakan untuk tikus. Pakan dan air minum harus disediakan secara *ad libitum* kecuali izin khusus telah diperoleh dari Komisi Etik Hewan (Balitbangtan 2016).

4. Cara pemberian obat

Pertama-tama spuit diisi dengan sediaan uji dengan volume yang sudah ditentukan, kemudian pegang tikus dan masukkan ujung kanul sampai rongga tekak lalu berikan sediaan uji tersebut secara perlahan agar tidak tumpah-tumpah. Di tunggu beberapa detik agar sediaan uji masuk semua ke dalam saluran pencernaan, kemudian hewan uji dikembalikan kekandang (Harmita & Radji 2004).

5. Cara pemegangan dan penandaan hewan uji

Penanganan dan pengendalian merupakan prosedur yang penting bagi petugas yang bekerja dengan tikus. Petugas kandang harus memahami bagaimana

cara yang benar dalam menangani hewan, meminimalisir rasa takut dan tertekan. Tikus dipegang dengan lembut dengan memegang seluruh tubuh secara tegas serta meminimalkan gerakan hewan. Memegang tikus terlalu kuat dapat mengganggu pernapasan dan akan menyebabkan sianosis. Untuk memegang tikus harus dilakukan dengan lembut dimulai dari memegang di sekitar bahu. Ibu jari petugas ditempatkan di bawah mandibula tikus, untuk mencegah gigitan, dan *hindlimbs* tikus dapat didukung dengan sisi lain. Cara memegang tikus harus tegas tapi tidak terlalu ketat karena hal ini akan menghambat respirasi hewan (Balitbangtan 2016).

Tujuan dari pemberian tanda pada hewan coba disamping untuk mencegah kekeliruan hewan dalam sistem pembiakannya juga untuk mempermudah dalam percobaan. Berbagai macam cara yang dipakai dalam identifikasi tergantung kepada selera dan lama tidaknya hewan tersebut dipelihara. Beberapa penandaan hewan uji diantaranya *marking, ear punching, toe clipping, ear tags, tattocing*, dan *coat colors* (Sulaksono 1992).

6. Mengorbankan tikus

Pembunuhan pada hewan uji dilakukan dengan cara memberikan cairan anastesi dosis berlebih. Pemberian cairan anastesi diberikan secara intraperitoneal, dapat juga dengan menggunakan kloroform, CO₂, N₂, inhalasi atau secara fisik, tetapi harus dilakukan seminimal mungkin agar tidak membuat hewan uji menderita saat di korbakan (Harmita 2005).

G. Landasan Teori

Demam merupakan suatu keadaan dimana terjadi nya kenaikan suhu di atas rata-rata normal. Bila diukur pada rectal suhunya mencapai $> 38^{\circ}\text{C}$, jika diukur pada oral, suhunya di atas $37,8^{\circ}\text{C}$ dan jika diukur melalui aksila suhunya di atas $37,2^{\circ}\text{C}$ (99°F) (Schmitt 1984). Jika produksi sitokin pirogen secara sistemik masih dalam batas yang dapat normal maka efeknya akan menguntungkan tubuh secara menyeluruh, tetapi jika telah melampaui batas normal maka sitokin ini dapat membahayakan tubuh. Batas normal sitokin pirogen sistemik sejauh ini belum diketahui secara pasti karena sangat sulit melakukan penelitian mengenai hal tersebut (Sherwood 2001). Pirogen adalah

substansi yang menyebabkan demam berasal baik eksogen ataupun endogen. Pirogen eksogen berasal dari luar hospes atau pejamu, sementara pirogen endogen diproduksi di dalam tubuh, umumnya sebagai respon terhadap stimulan awal yang biasanya dicetuskan oleh infeksi atau inflamasi. Pirogen endogen adalah polipeptida yang dihasilkan di dalam tubuh, terutama monosit/makrofag. Pirogen endogen yang dihasilkan baik secara sistemis atau lokal, berhasil memasuki sirkulasi dan menyebabkan demam pada tingkat pusat termoregulasi di hipotalamus (Harrison 1999).

Demam bukan merupakan suatu penyakit namun gejala dari adanya penyakit penyerta seperti batuk, pilek, tumbuhnya gigi pada anak-anak, demam setelah imunisasi, dan demam yang disebabkan oleh infeksi virus dan bakteri. Lamanya demam dan naik turunnya suhu dapat mengarah kecurigaan penyakit infeksi seperti demam berdarah dan demam tifoid. Demam yang berkepanjangan dihubungkan dengan peningkatan kebutuhan nutrisi yang mungkin bermasalah dan menyebabkan kelemahan (Susanti 2012). Meskipun demam bukan merupakan suatu penyakit tetapi demam dapat menimbulkan suatu masalah serius jika tidak ditangani. Demam yang berkelanjutan akan menimbulkan ketidaknyamanan terhadap fisik dan berpotensi mengganggu aktivitas, serta dapat menimbulkan penyakit serius yang membahayakan, seperti kejang-kejang dan hilangnya kesadaran pada anak-anak.

Antipiretik adalah obat yang menurunkan suhu tubuh yang melewati batas normal. Kebanyakan analgetik memberikan efek antipiretik, sebaliknya, antipiretik juga dapat mengurangi rasa sakit pada penderita (Anief 1997). Antipiretik bekerja mencegah pembentukan prostaglandin dengan cara menghambat jalan enzim siklooksigenase. Hal ini mengakibatkan *set point* pada hipotalamus direndahkan kembali sampai normal sehingga perintah memproduksi panas di atas normal dan pengurangan pengeluaran panas tidak ada lagi. Sebagai antipiretik, obat mirip aspirin akan menurunkan suhu badan hanya pada keadaan demam.

Obat–obat antipiretik secara umum digolongkan dalam beberapa golongan yaitu golongan salisilat, (contohnya aspirin, salisilamid), golongan para-

aminofenol (contohnya acetaminophen, fenasetin) dan golongan pirazolon (contohnya fenilbutazon dan metamizol) (Wilmana 2007). Pemberian obat melalui oral maupun melalui rute intravena atau intraperitoneal biasanya juga digunakan pada keadaan hipertermia, yaitu keadaan dimana suhu tubuh lebih dari 41°C. Suhu yang lebih dari 41°C ini dapat membahayakan kehidupan dan harus segera diturunkan (Sweetman 2008).

Efek samping dari penggunaan golongan obat AINS yang tidak diinginkan dapat terjadi karena faktor obatnya atau faktor pada penderitanya. Untuk faktor obatnya yang pertama sediaan yang waktu paruhnya panjang lebih berbahaya daripada sediaan dengan waktu paruhnya pendek, kedua sediaan yang terlalu selektif menghambat COX-1 dan COX2, dan ketiga pemberian dosis lebih besar dari dosis optimal. Sedangkan untuk faktor penderita, pemberian AINS hati-hati jika ada riwayat tukak peptik, pasien lanjut usia, penggabungan dengan obat lain, antihipertensi menyebabkan pengaturan tekanan darah tidak optimal, antikoagulan akan meningkatkan perdarahan (Goodman & Gilman 1990). Oleh karena itu penggunaan obat golongan AINS ini dihindari pada pasien yang memiliki riwayat gastritis atau ulkus peptikum dan hemofili, harus juga hati-hati pada pasien yang menerima kortikosteroid atau obat-obatan antikoagulan (Lelo 2005). Hindari pemberian obat dengan kombinasi lebih dari satu AINS, sebab manfaatnya tidak akan meningkat bahkan efek sampingnya bertambah (Bennet & Brown 2004).

Masyarakat mulai memahami bahwa penggunaan obat dengan bahan kimia memiliki efek samping yang berbahaya pada tubuh dengan penggunaan yang berlebihan sehingga masyarakat mencari alternatif yang bisa meminimalisir efek samping tersebut tetapi tetap memiliki khasiat yang sejajar dengan obat. Dan masyarakat memilih tumbuhan sebagai alternatif pengganti obat, dimana tumbuhan tersebut memiliki khasiat yang sama dengan pengobatan modern yaitu dapat menurunkan demam. Penggunaan tumbuhan berkhasiat obat dengan berbagai alasan herbal dijadikan sebagai pilihan untuk alternatif pengobatan. Hal ini karena obat herbal lebih dikenal masyarakat, lebih sesuai didalam tubuh dan memiliki efek samping yang ringan (Musa *et al.* 2009). Dari hal tersebut maka digunakan tanaman daun kacang tujuh jurai sebagai alternatif obat antipiretik

karena memiliki khasiat yang dimanfaatkan sebagai obat antipiretik dengan efek samping yang lebih aman dari pada obat sintesis kimia. Daun kacang tujuh jurai juga memiliki khasiat empiris dari Sumatera Barat yang berkhasiat sebagai obat panas dalam dan radang tenggorokan.

Diduga, Kandungan kimia yang terdapat pada daun kacang tujuh jurai yang berkhasiat sebagai antipiretik yaitu adalah flavonoid. Mekanisme flavonoid sebagai antipiretik yaitu dengan cara menekan TNF- α atau senyawa terkait dan menghambat asam arakhidonat yang berakibat pada pengurangan kadar prostaglandin sehingga dapat mengurangi terjadinya demam (Taiwe *et al.* 2011). Saponin yang terdapat dalam daun kacang tujuh jurai juga dapat menghambat enzim COX-2 sehingga produksi prostaglandin akan terhambat, kemudian kadar prostaglandin didalam hipotalamus akan berkurang sehingga demam akan berkurang (Hassan *et al.* 2012).

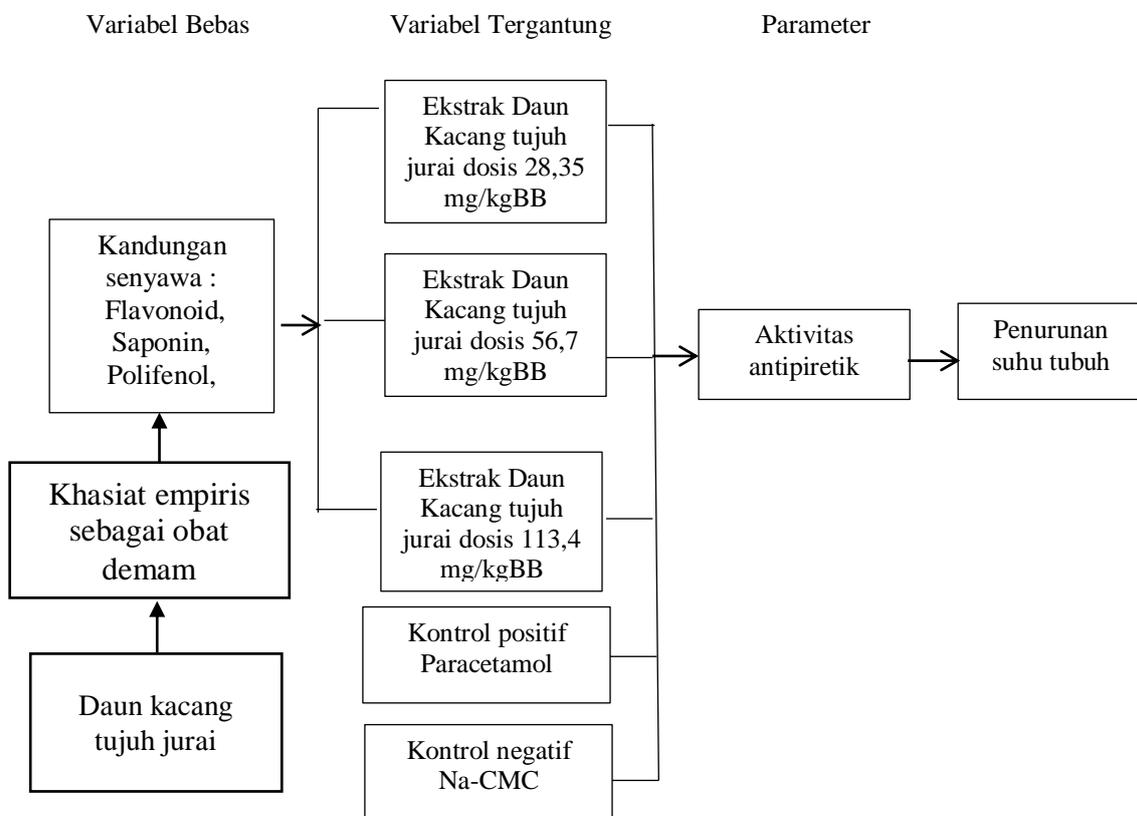
Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 70% karena bersifat universal dan selektif terhadap metabolit sekunder, selain itu pelarut etanol akan menyari senyawa aktif dalam ekstrak simplisia dengan nilai kapasitas antioksidan paling tinggi dibandingkan dengan pelarut heksan, metanol, dan air (Nur & Astawan 2011).

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dengan penginduksian vaksin DTP-HB-Hib karena dapat menimbulkan demam. Demam yang dihasilkan disebabkan oleh adanya kandungan toksin mikroba *Bordetella pertussis* dalam vaksin. Sebagai respon pertahanan tubuh, sel-sel monokuler mengeluarkan sitokin yang mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Jong *et al.* 2001).

Suhu pada tikus diukur dengan menggunakan thermometer. Thermometer yang sering digunakan ada tiga, yaitu thermometer air raksa, termometer strip, termometer infrared, dan termometer digital. Thermometer digital digunakan dalam penelitian ini karena mudah dibaca, pengukurannya dalam bentuk angka, waktu pengukuran singkat, dan saat selesai mengukur suhu akan ditandai dengan bunyi pada thermometer. Mengukur suhu dengan menggunakan thermometer di bagi menjadi 3 cara yaitu melalui dubur (per rektal), di bawah lidah (sublingual),

dan di bawah ketiak (axillar) dengan waktu pengukuran 3-5 menit. Pengukuran per rektal dipilih dalam penelitian ini karena memberikan suhu dengan hasil yang lebih tepat, sedangkan pada sublingual dan axillar menghasilkan suhu masing-masing $\pm 0,50^{\circ}\text{C}$ dan 10°C lebih rendah daripada semestinya (Tjay *et al.* 2002).

H. Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

I. Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka dan landasan teori, maka dapat disimpulkan dugaan sementara di dalam penelitian ini, yaitu:

Pertama, ekstrak etanol daun kacang tujuh jurai dosis 28,35 mg/kg BB, 56,7 mg/kg BB, dan 113,4 mg /kg BB mempunyai aktivitas antipiretik pada tikus putih jantan yang diuji dengan induksi vaksin DTP-HB-Hib

Kedua, ekstrak etanol daun kacang tujuh jurai dosis 113,4 mg/kg BB merupakan dosis paling efektif yang mempunyai aktivitas antipiretik terhadap tikus putih jantan yang diuji dengan induksi vaksin DPT-HB-Hib.