

**UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG
(*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) TERHADAP
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**



oleh:

**Meilina Andriyani
19133896A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG
(*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) TERHADAP
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

oleh:

**Meilina Andriyani
19133896A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG
(*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) TERHADAP
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

Oleh
Meilina Andriyani
19133896A

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 17 Juli 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama

Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Wiwin Herdwiani, M.Sc., Apt
2. Dra. Yul Mariyah, M.Si., Apt
3. Ghani Nur F., M. Farm., Apt
4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

1.

2.

3.

4.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya yang pernah ditulis dan diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Juli 2017

Penyusun



Meilina Andriyani

PERSEMBAHAN

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan (QS.al-Mujadalah:11)

“Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan suatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri”

“karena sesungguhnya sesudah ada kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan ada kemudahan”

(QS. Al Insyirah : 5-6)

“Niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat”

(QS : Al-Mujadilah 11)

Waktu yang sudah kujalani dengan jalan hidup yang sudah menjadi takdirku, sedih, bahagia, dan bertemu orang-orang yang memberiku sejuta pengalaman bagiku, yang telah member warna-warni kehidupaku. Kubersujud dihadapan Mu, Engkau berikan aku kesempatan untuk bisa sampai di penghujung awal perjuanganku Segala Puji bagi Mu ya Allah SWT.

Sebuah karya yang sangat berarti ini kupersembahkan untuk semua yang kukasihi sepanjang masa

Bapak dan Ibu tercinta

Semoga skripsi ini bisa sedikit memberikan kebahagiaan bagi bapak dan ibu. Terimakasih atas doa yang tiada pernah henti dan dukungan secara moril maupun financial. Tiap tetes peluh yang kalian kucurkan tak akan sanggup ananda balas. Maafkan ananda belum bisa memberikan yang terbaik bagi bapak dan ibu.

Suamiku tersayang “Achid Priambudi”

Dirimu senantiasa memberikan semangat dan motivasi untuk tidak pernah putus asa dalam situasi sesulit apapun. Semoga kita bisa belajar bersama dalam mengarungi hidup ini dengan lebih baik selamanya dan terimakasih untuk semuanya.

Keluarga Besar

Semoga Allah Swt senantiasa menjaga kebersamaan ini. Terimakasih kasih atas dukunganya, motivasinya dan terimakasih sudah ikut serta membantu mencarikan bahan untuk uji dan membantu dalam proses pemetikan sampai pencucian.

Teman-Temanku

Terimakasih untuk teman-temanku (Jelita, Tri Maryono, Riska, Ade, Anita, Lintang, Ressa, Mita, Wilujeng, Rani, Vianda, Eka, Ina, Oktavia, lala, Jovita, Galuh, Endah, Ica dan Mas Rudi “X-COM”) yang sudah ikut serta membantu dan menyemangati, serta teman-temanku teori 4 angkatan 2013 terimakasih untuk persaudaraan ini semoga silaturahmi kita tetap terjaga “Aamiin”

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT atas semua rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG (*Crassocephalum crepidioides*. (Benth.) S. Moore) TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR** ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini penulis telah banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA. selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktunya guna memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan skripsi dengan penuh kesabaran.
4. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang dengan sabar dan teliti memberikan bimbingan serta arahan terhadap penyusunan skripsi.
5. Wiwin Herdwiani, M. Sc., Apt. selaku penguji skripsi yang telah memberi masukan guna menyempurnakan skripsi ini.
6. Dra. Yul Mariyah, M.Si., Apt. dan Ghani Nur F, M. Farm., Apt selaku penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan masukan untuk menyempurnakan skripsi.
7. Segenap dosen, karyawan, dan staff Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu demi kelancaran dan selesainya skripsi ini.
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih untuk kerja samanya dan dukungannya selama ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari para pembaca. Akhirnya, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, Juli 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN.....	iii
PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Deskripsi Tanaman	5
1. Sistematika tanaman.....	5
2. Nama daerah.....	5
3. Morfologi tanaman sintrong.....	5
4. Kegunaan tanaman	6
5. Kandungan kimia	6
5.1 Saponin	6
5.2 Steroid	7
5.2 Flavonoid	7
5.3 Tanin	7
B. Simplisia	7
1. Pengertian simplisia	7
2. Pengambilan simplisia.....	8

3.	Sortasi.....	8
3.1	Sortasi basah	8
3.2	Sortasi kering	8
4.	Pencucian dan Pengeringan.....	8
5.	Pemeriksaan mutu simplisia.....	9
C.	Metode Penyarian.....	9
1.	Pengertian ekstrak	9
2.	Maserasi.....	10
3.	Larutan Penyari	10
D.	Demam	11
1.	Pengertian Demam	11
1.1	Demam septic.....	12
1.2	Demam remiten.....	12
1.3	Demam intermiten	12
1.4	Demam kontinyu.....	12
1.5	Demam siklik	12
2.	Faktor-Faktor Penyebab Demam.....	12
3.	Patofisiologi Demam.....	13
4.	Penanganan Demam	14
E.	Obat Antipiretik.....	15
1.	Antipiretik	15
1.1	Parasetamol	16
1.2	Ibuprofen.....	17
1.3	Aspirin.....	18
F.	Metode Pengujian Antipiretik	19
1.	Pengertian Vaksin DPT	19
G.	Hewan Uji.....	20
1.	Sistematika hewan uji.....	20
2.	Karakteristik hewan uji	21
3.	Jenis kelamin	21
4.	Teknik memegang dan cara penanganan.....	21
H.	Landasan Teori	21
I.	Hipotesis	24
BAB III	METODE PENELITIAN	25
A.	Populasi dan Sampel.....	25
B.	Variabel Penelitian	25
1.	Identifikasi variabel utama	25
2.	Klasifikasi variabel utama.....	25
2.1.	Variabel bebas	25

2.2. Variabel tergantung	25
2.3. Variabel moderator	25
2.4. Variabel kendali	26
3. Definisi operasional variabel utama	26
C. Alat dan Bahan	27
1. Alat penelitian	27
2. Bahan penelitian	27
D. Jalannya Penelitian	27
1. Determinasi tanaman	27
2. Penyiapan dan pengumpulan bahan	27
3. Penetapan susut pengeringan serbuk daun sintrong	27
4. Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong	28
5. Identifikasi kandungan kimia serbuk daun sintrong (Sangi <i>et al.</i> 2008).....	28
5.1 Uji Flavonoid.....	28
5.2. Uji Saponin.....	29
5.3. Uji Tanin.....	29
5.4. Uji Steroid	29
6. Identifikasi kandungan kimia ekstrak daun sintrong	29
6.1. Uji Flavonoid.....	29
6.2. Uji Saponin.....	29
6.3. Uji Tanin.....	29
6.4. Uji Steroid	30
7. Pembuatan larutan dan penetapan dosis	30
7.1. Penetapan dosis paracetamol.....	30
7.2. Penetapan dosis ekstrak.....	30
7.3. Pembuatan sediaan uji	30
7.4. Pembuatan larutan CMC Na 0,1%	30
7.5. Pembuatan suspensi paracetamol 1%	30
8. Prosedur pengujian efek antipiretik.....	31
E. Analisis Data	33
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	34
A. Hasil Identifikasi Tanaman Sintrong.....	34
1. Determinasi tanaman sintrong (<i>Crassocephalum crepidioides</i> (Benth.) S.Moore).....	34
2. Deskripsi tanaman sintrong	34
3. Hasil pembuatan serbuk daun sintrong	34
4. Hasil penetapan kelembaban serbuk daun sintrong	35
5. Identifikasi serbuk daun sintrong	35

5.1	Organoleptis serbuk daun sintrong.	35
6.	Hasil identifikasi kandungan kimia daun sintrong	35
7.	Hasil pembuatan ekstrak etanol 96% daun sintrong	36
8.	Penentuan Dosis Paracetamol	36
9.	Penentuan Dosis Ekstrak Daun Sintrong.....	37
B.	Hasil Pengujian Daya Antipiretik.....	37
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	41
A.	Saran	41
B.	Kesimpulan.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun sintrong	5
Gambar 2. Skema Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong.....	28
Gambar 3. Jalannya Penelitian	32
Gambar 4. Hasil pengujian daya antipiretik.....	37

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil perhitungan rendemen serbuk daun sintrong.....	34
Tabel 2. Hasil penetapan kelembaban serbuk daun sintrong	35
Tabel 3. Hasil pemeriksaan organoleptis serbuk daun sintrong.....	35
Tabel 4. Hasil identifikasi kandungan kimiaserbuk dan ekstrak daun sintrong....	36
Tabel 5. Hasil ekstrak etanol 96% serbuk daun sintrong	36
Tabel 6. Hasil penentuan dosis pemberian pada hewan uji	37
Tabel 7. Suhu badan tikus normal (rata-rata) dan suhu setelah 2 jam pemberian vaksin DPT 0,2 ml (rata-rata) \pm SD pada tiap kelompok perlakuan yang diukur dengan thermometer digital.	38
Tabel 8. Suhu badan tikus (rata-rata) \pm SD setelah 2 jam pemberian vaksin DPT 0,2 ml tiap kelompok perlakuan selama 120 menit.	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat keterangan Determinasi.....	48
Lampiran 2. Surat Keterangan Pembelian Hewan Uji	49
Lampiran 3. Tanda bukti penerimaan zat aktif paracetamol.....	50
Lampiran 4. Gambar Tanaman Sintrong (<i>Crassocephalum crepidioides</i> (Benth.) S. Moore).....	51
Lampiran 5. Serbuk sintrong dan paracetamol	52
Lampiran 6. Alat <i>moisture balance</i> dan pembuatan serbuk.....	53
Lampiran 7. Alat Pembuat ekstrak.....	54
Lampiran 8. Ekstrak etanol daun sintrong dan vaksin DPT HB-Hib.....	55
Lampiran 9. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak daun sintrong	56
Lampiran 10. Hewan uji dan pengukuran suhu	58
Lampiran 11. Perhitungan rendemen hasil pembuatan serbuk daun sintrong (<i>Crassocephalum crepidioides</i> (Benth.) S. Moore).....	59
Lampiran 12. Perhitungan penetapan susut pengeringan serbuk daun sintrong (<i>Crassocephalum crepidioides</i> (Benth.) S. Moore).....	60
Lampiran 13. Perhitungan rendemen hasil pembuatan ekstrak etanol daun sintrong (<i>Crassocephalum crepidioides</i> (Benth.) S. Moore).....	61
Lampiran 14. Pembuatan larutan stock CMC	62
Lampiran 15. Penentuan dosis sediaan untuk obat paracetamol.....	63
Lampiran 16. Perhitungan dosis sediaan.....	64
Lampiran 17. Hasil pengukuran penurunan kadar suhu tikus.....	71
Lampiran 18. Hasil SPSS.....	72

INTISARI

ANDRIYANI M, 2017, UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Daun sintrong (*Crassocephalum crepidioides*. (Benth.) S. Moore) secara empiris berkhasiat sebagai pengobatan demam. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek antipiretik ekstrak etanol daun sintrong terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus jantan dan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu, control negatif (CMC Na dosis 2 ml/200 g BB), kontrol positif (parasetamol dosis 9 mg/200g BB) dan kelompok perlakuan (pemberian ekstrak daun sintrong 3,3315 mg/200 gBB, 6.663 mg/200 gBB dan 13,326 mg/g BB). Tikus diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib dosis 0,2 ml/200 g BB secara intramuskular. Suhu rektal tikus diukur setiap 30 menit selama 2 jam setelah pemberian per oral. Penurunan suhu tikus yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji normalitas dan homogenitas dilanjutkan dengan *One Way ANOVA* serta uji *Post Hoc* dan uji nonparametrik: uji *Kruskall Wallis* dan *Mann Whitney* .

Hasil penelitian menunjukkan kandungan kimia bahwa ekstrak etanol daun sintrong terdapat flavonoid, steroid, saponin, dan tanin. Hasil pengukuran penurunan suhu tubuh menunjukkan ekstrak etanol daun sintrong memiliki aktivitas antipiretik dan dosis efektif untuk ekstrak etanol daun sintrong adalah 13.326 mg/200 gBB.

Kata kunci: Daun Sintrong, Antipiretik, DPT Hb HIB

ABSTRACT

ANDRIYANI M, 2017, ANTIPYRETIC ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF SINTRONG LEAF (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S Moore) ON MALE WISTAR STRAIN, THESIS, PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Sintrong leaves (*Crassocephalum crepidioides*. (Benth.) S. Moore) empirically efficacious as treatment of fever. This study aims to prove the antipyretic effects of ethanol extract of leaves sintrong against white male rats Wistar strain vaccines induced DPT-Hb-Hib.

This study used 30 male rats were divided into 5 groups, namely negative control (CMC Na dose of 2 ml/200 gBB), positive control (paracetamol dose of 9 mg/200 gBB) and the treatment group (administration of leaf extracts sintrong 3.3315 mg/200 gBB, 6.663 mg/200 gBB and 12.326 mg/200 gBB). Rat fever induced with vaccine DPT-Hb-Hib intramuscularly 0.2 ml/200g BB. Rectal temperature of mice was measured every 30 minutes for 2 hours after oral administration. The decrease in temperature of mice were analyzed using statistical test of normality, homogeneity test, One Way Anova test, and also Post Hoc test and nonparametric test: *Kruskal Wallis* test and *Mann Whitney* test. The results showed the chemical content of ethanol extract of sintrong leaves of flavonoids, steroid, saponins and tannins.

The result of measurement of body temperature decrease sintrong leaves have antipyretic activity and the effective dose of for ethanol extract of sintrong leaf is 13.326 mg/200 gBB.

Keywords: Sintrong leaf Antipyretic, DPT-Hb-Hib.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam merupakan gangguan kesehatan yang hampir pernah dirasakan oleh setiap orang. Demam ditandai dengan kenaikan suhu tubuh di atas suhu tubuh normal yaitu 36°C - 37°C , yang diawali dengan kondisi menggigil (kedinginan) pada saat peningkatan suhu, dan setelah itu terjadi kemerahan pada permukaan kulit. Pengaturan suhu tubuh terdapat pada bagian otak yang disebut hypothalamus, gangguan pada pusat pengaturan suhu tubuh inilah yang kemudian kita kenal dengan istilah demam. Penyebab utama demam adalah infeksi oleh bakteri dan virus, meskipun ada beberapa jenis demam yang tidak diakibatkan oleh infeksi melainkan oleh kondisi patologis lain seperti serangan jantung, tumor, kerusakan jaringan yang disebabkan oleh sinar X, efek pembedahan dan respon dari pemberian vaksin (Tortora 1990).

Demam pada dasarnya adalah salah satu mekanisme pertahanan tubuh dari infeksi oleh zat asing. Penyakit infeksi seperti demam berdarah, tifus, malaria, peradangan hati, dan penyakit infeksi lain merupakan contoh penyakit yang sering mempunyai gejala demam. Dampak negative demam antara lain dehidrasi, kekurangan oksigen, kerusakan saraf, rasa tidak nyaman seperti sakit kepala, nafsu makan menurun (anoreksia), lemas, dan nyeri otot. Pada peningkatan suhu yang terlalu tinggi (44°C - 45°C), demam dapat menyebabkan kematian. Obat-obatan antipiretik yang sering digunakan untuk mengobati demam yaitu parasetamol, asetosal, dan sejenisnya. Efek samping yang ditimbulkan obat-obatan sintetik, misalnya tukak lambung, tukak duodenum, gangguan ginjal serta kerusakan hati merupakan efek penggunaan obat-obatan golongan antipiretik-analgesik dan harga yang sangat cukup mahal menyebabkan masyarakat menggunakan obat tradisional dengan cara pembuatan yang sederhana dan harga yang terjangkau tetapi berkhasiat seperti pencegahan dan pengobatan secara herbal dengan menggunakan tanaman obat yang sudah terbukti secara empiris berkhasiat untuk mengobati penyakit. Bagian yang digunakan berupa rebusan

daun atau bunga tanaman, perasan daun atau seduhan akar serta kulit kayu (Guyton dan Hall 1997; Tan dan Rahardja 2007; Ladion 2009).

Tanaman berkhasiat obat telah digunakan masyarakat Indonesia sejak dahulu dan diwariskan secara turun-temurun. Pengetahuan masyarakat untuk menggunakan tanaman berkhasiat obat tersebut tergantung pada pengalaman, tradisi dan jenis tanaman yang ada di daerah setempat. Indonesia terdapat 30.000 spesies tanaman dan sekitar 940 spesies di antaranya merupakan tanaman berkhasiat obat. Tumbuhan obat yang ada di sekitar kawasan hutan dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai bahan baku obat-obatan didasarkan atas pengetahuan tentang tumbuhan obat yang diwariskan secara turun temurun (Dalimartha 2008; Kementerian Kehutanan RI 2011).

Daun sintrong merupakan jenis suku *Asteraceae* dan dikenal dengan nama ilmiah *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore. Sintrong berasal dari Afrika tropis kini telah menyebar keseluruh tropis Asia. Sintrong adalah salah satu jenis tumbuhan yang banyak digunakan untuk mengobati beberapa penyakit. Tumbuhan ini tumbuh sebagai gulma dan dapat ditemukan secara liar di beberapa kawasan lokal seperti tanah pertanian, sungai, tepi jalan, tanah-tanah terlantar, perkebunan teh dan kina, serta terutama di bagian yang lembab hingga ketinggian 2.500 mdpl di atas permukaan laut (Backer and Brink 1965 dan Syamsul dan R.M. Napitapulu 2015). Sintrong merupakan lalap yang digemari di Jawa Barat, di Afrika selain dimanfaatkan sebagai sayuran, daun sintrong juga digunakan sebagai bahan obat tradisional: di antaranya untuk mengatasi gangguan perut, demam, sakit kepala, dan luka (Hidayat dan Napitupulu 2015). Kandungan zat berkhasiat pada daun sintrong mengandung flavonoid, tannin steroid, kumarin dan kombinasi derivat antracena C-beterosida, dan senyawa pereduksi (Adjatin *et al.* 2013).

Flavonoid menunjukkan lebih dari seratus macam bioaktivitas. Bioaktivitas yang ditunjukkan antara lain efek antipiretik, analgetik, dan antiinflamasi (Wijayakusuma 2001). Flavonoid dapat menghambat siklooksigenase (COX) yang memicu pembentukan prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Apabila

prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Hidayati 2008). Menurut Robinson (1995) bahwa flavonoid memiliki kemiripan struktur dengan acetaminofe, yaitu sama-sama merupakan golongan fenol dan memiliki cincin benzen.

Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi, karena metode ini merupakan cara penyarian yang sederhana dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari serta cocok untuk ekstraksi awal (Depkes 2000). Penyari yang digunakan dalam proses ekstraksi ini adalah etanol 96%, karena etanol 96% bersifat stabil tidak mempengaruhi zat berkhasiat, tidak mudah menguap, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit dan dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan.

Adanya informasi secara empiris dari masyarakat yang memanfaatkan daun sintrong sebagai salah satu tanaman berkhasiat obat khususnya sebagai penurun panas sehingga mendorong peneliti untuk menguji efek antipiretik ekstrak daun sintrong pada tikus jantan yang diinduksi vaksin DPT-Hb.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Pertama, apakah ekstrak etanol daun sintrong mempunyai aktivitas antipiretik terhadap tikus jantan galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib?

Kedua, berapakah dosis ekstrak etanol yang efektif yang dapat memberikan aktivitas antipiretik pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

Pertama, untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sintrong untuk menguji efek antipiretik ekstrak pada tikus wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

Kedua, untuk mengetahui dosis ekstrak etanol yang efektif yang dapat memberikan aktivitas antipiretik pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang penggunaan daun sintrong dan sumbangan bagi ilmu pengetahuan di bidang pengobatan khususnya dalam pengembangan pengobatan antipiretik serta dapat digunakan sebagai sumber acuan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Deskripsi Tanaman

1. Sistematika tanaman



Gambar 1. Daun sintrong

Menurut Cronquist (1981) sintrong mempunyai sistematika sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae (tumbuh-tumbuhan)
- Divisi : Magnoliophyta
- Sub division : Spermatophyta
- Class : Dicotyledoneae(berbiji belah)
- Sub Class : Asteridae
- Ordo : Magnoliopsida
- Famili : Asteracea
- Genus : *Crassocephalum*
- Spesies : *Crassocephalum crepidioides* (Benth) S.Moore

2. Nama daerah

Nama daerah dari tumbuhan sintrong adalah balastrong, sintrong (Sunda), lingka (Jawa), kamandhin coco (Madura) (Hidayat dan Napitupulu 2015).

3. Morfologi tanaman sintrong

Sintrong memiliki batang tegak, sedikit berair, dan merupakan tumbuhan herba tahunan dengan tinggi mencapai 100-180cm. Herba semusim sukulen

dengan tinggi 30-150 cm dan bercabang banyak. Batangnya sedikit besar, halus, bergaris, dan bercabang. Daunnya tersusun spiral dan menyirip, tidak memiliki stipula, daun yang lebih rendah memiliki tangkai daun yang lebih pendek, sedangkan daun bagian atas tidak memiliki tangkai. Helaiian daun berbentuk elips hingga lonjong dengan panjang 6-18 cm dan lebar 2-5,5 cm, serta berbulu halus, panjang ± 1 cm. Bunganya berbentuk silinder dengan panjang 13-16 mm yang tersusun atas banyak bunga membentuk seperti cawan. Saat bunga mekar berbentuk tabung, hijau, mahkota kuning dengan ujung kecoklatan. Buah keras, panjang $\pm 2,5$ mm, akar serabut putih (Depkes RI 1997).

Sintrong terdapat di seluruh daerah tropis Afrika, dari Senegal Timur ke Etiopia dan Afrika Selatan, serta ditemukan di Madagaskar dan Mauritius. Tumbuhan ini menyebar ke daerah tropis dan sub tropis lainnya seperti Asia, Australia, Fiji, Tonga, Samoa dan Amerika (Grubben dan Denton 2004 : 226-227).

4. Kegunaan tanaman

Sintrong memiliki bau yang kurang sedap yang mungkin disebabkan oleh kandungan senyawa di dalamnya. Karena itu, tumbuhan ini dianggap sebagai gulma dan sering ditemukan di lahan pertanian yang terlantar, tempat pembangunan, perkebunan, dan di halaman belakang rumah yang kaya bahan organik (Zollo *et al.* 2002). Selain digunakan sebagai sayuran, di Afrika juga digunakan sebagai bahan obat tradisional; diantaranya untuk mengatasi gangguan perut, bisul, sakit kepala, luka dan lain-lain (Hidayat dan Napitupulu 2015). Khasiat lainnya yaitu sebagai obat antipiretik (Depkes RI 1997).

5. Kandungan kimia

Tumbuhan daun sintrong memiliki kandung berkhasiat flavonoid, tannin, steroid, kumarin dan kombinasi derivat antracena C-beterosida (Adjantin *et al.* 2013). Menurut Kusdianti *et al.* (2008) daun sintrong mengandung saponin, polifenol, flavonoid, dan tanin.

5.1 Saponin. Saponin adalah glikosida yang aglikonnya berupa sapogenin. Saponin dapat dideteksi dengan pembentukan larutan koloidal dengan air yang apabila digojog menimbulkan buih yang stabil (Gunawan & Mulyani

2004). Saponin juga dapat diperiksa berdasarkan kemampuannya menghemolisis sel darah (Harborne 1987). Saponin larut dalam air dan etanol tetapi tidak larut dalam eter (Robinson 1995).

5.2 Steroid. Steroid merupakan senyawa yang mempunyai kerangka dasar triterpen asiklik. Ciri umum steroid adalah system empat cincin dimana ketiga cincin memiliki enam atom karbon dan satu cincin memiliki lima atom karbon (Robinson 1995).

5.2 Flavonoid. Flavonoid adalah suatu kelompok fenol terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid berperan sebagai antimutagenik, antineoplastik dan aktivitas vasodilator (Windono *et al.* 2001). Flavonol yang paling sering yaitu terdapat sebagai glikosida, biasanya 3-glikosida dan aglikon flavonol yang umum yaitu kamferol, kuersetin dan mirisetin yang berkhasiat sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antipiretik (Nainggolan 2010).

5.3 Tanin. Tannin larut dalam air tetapi tidak larut dalam pelarut organik nonpolar (Robinson 1995). Tannin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat sebagai astringen, antidiare, aktibakteri dan antioksidan (Mulyani 2006).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga, kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan (DepKes RI 1985). Simplisia digolongkan dalam tiga kategori, yaitu simplisia nabati yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya dan dalam berupa zat kimia. Simplisia hewani berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral yang berupa bahan-bahan pelikan yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia (Anonim 1986).

2. Pengambilan simplisia

Kualitas baku simplisia sangat dipengaruhi beberapa faktor, seperti: umur tumbuhan atau bagian tumbuhan pada waktu panen, bagian tumbuhan, waktu panen dan lingkungan tempat tumbuh (DepKes RI 1985).

3. Sortasi

Sortasi dilakukan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari bahan simplisia sehingga tidak ikut terbawa pada proses selanjutnya yang akan mempengaruhi hasil akhir. Sortasi terdiri dari dua cara, yaitu: sortasi basah dan kering.

3.1 Sortasi basah. Dilakukan dengan memisahkan kotoran-kotoran atau bahan asing lainnya setelah dilakukan pencucian dan perajangan

3.2 Sortasi kering. Bertujuan untuk memisahkan benda-benda asing seperti bagian-bagian tumbuhan yang tidak diinginkan dan pengotor yang lain dan masih tertinggal pada simplisia kering (DepKes RI 1985).

4. Pencucian dan Pengeringan

Pencucian dilakukan untuk memisahkan kotoran atau bahan asing lainnya dari bahan simplisia. Pencucian dilakukan dengan air bersih. Bahan simplisia yang mengandung zat yang mudah larut dalam air, pencucian agar dilakukan dalam waktu yang secepat mungkin (Prastowo 2013).

Tujuan pengeringan adalah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Penurunan mutu atau perusakan simplisia dapat dicegah dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatis. Reaksi enzimatis tidak akan berlangsung bila kadar air dalam simplisia kurang dari 10%. Proses pengeringan sudah dapat menghentikan proses enzimatis dalam sel bila kadar airnya dapat mencapai kurang dari 10% (Prastowo 2013).

Menurut Pramono (2005) jika kadar air dalam bahan masih tinggi dapat memicu enzim melakukan aktivitasnya mengubah kandungan kimia yang ada dalam bahan menjadi produk lain yang mungkin tidak lagi memiliki efek farmakologi seperti senyawa aslinya. Hal ini tidak akan terjadi jika bahan yang telah dipanen segera dikeringkan sehingga kadar airnya rendah. Beberapa enzim

perusak kandungan kimia yang telah lama dikenal antara lain hidrolase, oksidase dan polimerase.

Pengeringan pada dasarnya dikenal dua cara, yaitu pengeringan secara alamiah dan buatan. Pengeringan alamiah dapat dilakukan dengan panas matahari langsung dan dengan diangin-anginkan tanpa dipanaskan. Pengeringan buatan dapat dilakukan dengan menggunakan suatu alat atau mesin pengering yang suhu, kelembaban, tekanan dan aliran udaranya dapat diatur. Pengeringan bertujuan agar simplisia tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang relatif lama. Pengurangan kadar air dalam menghentikan reaksi enzimatik akan mencegah penurunan mutu atau kerusakan pada simplisia (DepKes RI 1985).

5. Pemeriksaan mutu simplisia

Pemeriksaan mutu fisis secara tepat meliputi: kurang kering atau mengandung air, termakan serangga atau hewan lain, ada-tidaknya pertumbuhan kapang, dan perubahan warna atau perubahan bau. Analisis bahan meliputi penetapan jenis konstituen (zat kandungan), kadar konstituen (kadar abu, kadar sari, kadar air, kadar logam) dan standarisasi simplisia. Kemurnian mutu simplisia meliputi kromatografi kinerja tinggi, lapis tipis, kolom, kertas, dan gas untuk menentukan senyawa atau komponen kimia tunggal dalam simplisia hasil metabolit primer dan sekunder tanaman (Gunawan 2004).

C. Metode Penyarian

1. Pengertian ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai. Kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan. Massa atau serbuk yang tersisa diperlukan sedemikian rupa hingga memenuhi standart baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 1995).

Proses ekstraksi dapat dilakukan dengan metode pemanasan atau secara dingin. Ekstraksi secara panas yaitu dengan metode soxhletasi, perkolasi, refluks dan destilasi uap air, sedangkan maserasi dan infus merupakan ekstraksi secara dingin (Harborne 1987).

2. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Prinsip metode ini adalah pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinue (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserat pertama, dan seterusnya (Depkes 2000).

Maserasi dapat dilakukan dengan cara memasukkan 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok, dimasukkan dalam bejana lalu dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil berulang-ulang diaduk, sari kemudian diencerkan dan ampas diperas. Ampas dicuci dengan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh 100 bagian. Keuntungan metode maserasi adalah alat yang digunakan sederhana, murah dan mudah dilakukan (Depkes 2000).

3. Larutan Penyari

Larutan penyari yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak adalah penyari yang baik untuk senyawa kandungan yang berkhasiat. Penyari tersebut dapat dipisahkan dari bahan dan dari kandungan senyawa lainnya. Faktor utama yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan cairan penyari adalah selektifitas, ekonomis, ramah lingkungan dan aman digunakan. Larutan penyari harus mempunyai syarat kefarmasian dalam hal untuk manusia ataupun hewan coba. Pelarut yang diperbolehkan adalah air, etanol, atau campuran keduanya (Depkes 2000).

Etanol 96% merupakan larutan penyari yang mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, selektif, tidak beracun, bereaksi netral, absorpsinya baik, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit, dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan (Depkes 1986). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel, dapat memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, dapat dihasilkan suatu bahan aktif yang optimal dimana bahan pengotor hanya dalam skala kecil turut dalam cairan pengekstraksi (Voigt 1994).

D. Demam

1. Pengertian Demam

Demam (*pyrexia*) 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 thermostat diatur pada suhu 36,5°C-37,2°C (Hartanto 2003).

Demam pada umumnya diartikan suhu tubuh di atas 37,2°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 anterior.

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 (Dinarello dan Gelfrand 2001; Wilmana dan Gan 2007; Ganong 2008).

Demam yang berarti temperature tubuh di atas batas 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 aksilla dan oral maupun rektum. Dalam keadaan biasa perbedaan ini berkisar sekitar 0,5°C; suhu rektal lebih tinggi dari pada suhu oral (Nelwan 2006).

Menurut Nelwan (2007), terdapat beberapa tipe demam yang mungkin dijumpai, antara lain:

1.1 Demam septik. Pada tipe demam septik, suhu tubuh berangsur naik ke tingkat yang tinggi sekali pada malam hari dan turun kembali ke tingkat di atas normal pada pagi hari. Demam sering disertai keluhan menggigil dan berkeringat. Bila demam yang tinggi tersebut turun ke tingkat yang normal dinamakan juga demam hektik.

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

1.3 Demam intermiten. Pada demam intermiten, suhu tubuh 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 demam tipe kontinyu variasi suhu sepanjang hari tidak berbeda lebih dari satu derajat.

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

2. Faktor-Faktor Penyebab Demam

Demam dapat disebabkan oleh faktor infeksi dan non infeksi. Beberapa penyebab demam dari infeksi meliputi infeksi dari virus, jamur, parasit maupun bakteri. Penyebab demam non infeksi bisa dari faktor lingkungan seperti lingkungan yang padat dan dapat memicu timbulnya stres ataupun pengeluaran panas berlebihan dalam tubuh (Guyton dan Hall 2007). Secara umum, demam dapat disebabkan oleh karena produksi zat pirogen (eksogen atau endogen) yang secara langsung akan mengubah titik ambang suhu hypothalamus sehingga menghasilkan pembentukan panas dan konservasi panas (Behrman *et al.* 2000).

3. Patofisiologi Demam

Demam terjadi oleh karena pengeluaran zat pirogen dalam tubuh. Zat pirogen sendiri dapat dibedakan menjadi dua yaitu eksogen dan endogen. Pirogen eksogen adalah pirogen yang berasal dari luar tubuh seperti mikroorganisme dan toksin. Sedangkan pirogen endogen merupakan pirogen yang berasal dari dalam tubuh meliputi interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), dan *tumor necrosing factor-alfa* (TNF-A). Sumber utama dari zat pirogen endogen adalah monosit, limfosit dan neutrophil (Guyton 2007). Seluruh substansi di atas menyebabkan sel-sel fagosit *mononuclear* (monosit, makrofag jaringan atau selkupfer) membuat sitokin yang bekerja sebagai pirogen endogen, suatu protein kecil yang mirip interleukin, yang merupakan suatu mediator proses imun antar sel yang penting. Sitokin – sitokin tersebut dihasilkan secara sistemik ataupun lokal dan berhasil memasuki sirkulasi. Interleukin-1, interleukin-6, tumor nekrosis factor α dan interferon α , interferon β serta interferon γ merupakan sitokin yang berperan terhadap proses terjadinya demam. Sitokin-sitokin tersebut juga diproduksi oleh sel-sel di Susunan Saraf Pusat (SSP) dan kemudian bekerja pada daerah preoptik hipotalamus anterior. Sitokin akan memicu pelepasan asam arakidonat dari membrane efosfolipid dengan bantuan enzim fosfolipase A2. Asam arakidonat selanjutnya diubah menjadi prostaglandin karena peran dari enzim siklooksigenase (COX, atau disebut juga PGH sintase) dan menyebabkan demam pada tingkat pusat termoregulasi dihipotalamus (Dinarello dan Gelfrand 2001; Fox 2002; Wilmana dan Gan 2007; Ganong 2008; Juliana 2008; Sherwood 2010).

Enzim siklooksigenase terdapat dalam dua bentuk (isoform), yaitu siklooksigenase-1(COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Kedua isoform berbeda distribusinya pada jaringan dan juga memiliki fungsi regulasi yang berbeda. COX-1 merupakan enzim konstitutif yang mengkatalis pembentukan prostanoide regulatoris pada berbagai jaringan, terutama pada selaput lender traktus gastrointestinal, ginjal, platelet dan epitel pembuluh darah. Sedangkan COX-2 tidak konstitutif tetapi dapat diinduksi, antara lain bila ada stimuli radang, mitogenesis atau onkogenesis. Setelah stimuli tersebut lalu terbentuk prostanoide yang merupakan mediator nyeri dan radang. Penemuan ini mengarah kepada,

bahwa COX-1 mengkatalis pembentukan prostaglandin yang bertanggung jawab menjalankan fungsi-fungsi regulasi fisiologis, sedangkan COX-2 mengkatalis pembentukan prostaglandin yang menyebabkan radang (Dachlanet *al.* 2001; Davey 2005).

Prostaglandin E₂ (PGE₂) adalah salah satu jenis prostaglandin yang menyebabkan demam. Hipotalamus anterior mengandung banyak neuron termosensitif. Area ini juga kaya dengan serotonin dan norepineprin yang berperan sebagai peran antara terjadinya demam, pirogen endogen meningkatkan konsentrasi mediator tersebut. Selanjutnya kedua monoamina ini akan meningkatkan adenosine monofosfat siklik (cAMP) dan prostaglandin di susunan saraf pusat sehingga suhu thermostat meningkat dan tubuh menjadi panas untuk menyesuaikan dengan suhu thermostat (Dinarello dan Gelfrand 2001; Fox 2002; Wilmana dan Gan 2007; Ganong 2008; Juliana 2008; Sherwood 2010).

4. Penanganan Demam

Demam merupakan respon fisiologis normal dalam tubuh oleh karena terjadi perubahan nilai *setpoint* di hipotalamus. Demam pada prinsipnya dapat menguntungkan dan merugikan. Demam merupakan mekanisme pertahanan tubuh untuk meningkatkan daya fagositosis sehingga viabilitas kuman mengalami penurunan, tetapi demam juga dapat merugikan karena apabila seorang anak demam, maka anak akan menjadi gelisah, nafsu makan menurun, tidurnya terganggu serta bila demam berat bisa menimbulkan kejang demam (Kania 2013).

Penatalaksanaan demam pada umumnya bertujuan untuk menurunkan suhu tubuh yang terlalu tinggi ke dalam batas suhu tubuh normal dan bukan untuk menghilangkan demam. Penatalaksanaannya terdiri dari dua prinsip yaitu pemberian terapi farmakologi dan non farmakologi. Adapun prinsip pemberian terapi non farmakologi meliputi pemberian cairan yang cukup untuk mencegah dehidrasi, memakai pakaian yang mudah menyerap keringat, memberikan kompres hangat agar terjadi vasodilatasi pembuluh darah sehingga *set point* akan tercapai dan kembali ke batas suhu tubuh inti yang normal. Pengobatan farmakologi pada intinya yaitu pemberian obat antipiretik, obat antiinflamasi, dan analgesik yang terdiri dari golongan berbeda serta memiliki susunan kimia.

Tujuan pemberian obat tersebut yaitu untuk menurunkan set point hipotalamus melalui pencegahan pembentukan prostaglandin dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase* (Kania 2010).

Parasetamol atau asetaminofen merupakan analgetik antipiretik yang populer dan banyak digunakan di Indonesia dalam bentuk sediaan tunggal maupun kombinasi (Siswandono 1995). Di Indonesia, parasetamol tersedia sebagai obat bebas. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin yang mempunyai efek antipiretik yang sama. Dalam dosis yang sama, parasetamol mempunyai efek analgesic dan antipiretik sebanding dengan aspirin, namun efek antiinflamasinya sangat lemah (Katzung 2002). Pada umumnya parasetamol dianggap sebagai zat antinyeri yang paling aman, juga untuk swamedikasi (Tjay dan Rahardja 2002).

Reaksi alergi terhadap parasetamol jarang terjadi, manifestasinya berupa eritema atau urtikaria dan gejala yang lebih berat berwujud demam dan lesi pada mukosa (Freddy 2007). Pada dosis terapi, kadang-kadang timbul peningkatan ringan enzim hati dalam darah tanpa disertai ikterus; keadaan ini reversibel bila obat dihentikan. Pada penggunaan kronis dari 3-4 gram sehari dapat terjadi kerusakan hati, pada dosis diatas 6 gram mengakibatkan nekrose hati yang tidak reversibel (Tjay 2002).

E. Obat Antipiretik

1. Antipiretik

Demam (*pyrexia*) 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 *direset* pada level temperature yang paling tinggi (Dipiro 2008).

Antipiretik yang banyak digunakan dan dianjurkan adalah parasetamol, ibuprofen, dan aspirin (asetosal) (Wilmana dan Gan 2007). Oleh karena itu antipiretik yang akan dibahas lebih lanjut ketiga jenis obat tersebut.

1.1 Parasetamol. Parasetamol (asetaminofen) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Efek anti inflamasi parasetamol hampir tidak ada. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan nama parasetamol, dan tersedia sebagai obat bebas, misalnya Panadol®, Bodrex®, INZA®, dan Termorex® (Wilmana dan Gan 2007).

Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral. Parasetamol merupakan penghambat prostaglandin yang lemah. Efekiritasi, erosi, dan perdarahan lambung tidak terlihat pada obat ini, demikian juga gangguan pernafasan dan keseimbangan asam basa (Wilwana dan Gan 2007).

Parasetamol diberikan secara oral. Penyerapan dihubungkan dengan tingkat pengosongan perut, konsentrasi darah puncak biasanya tercapai dalam 30-60 menit. Parasetamol sedikit terikat pada protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim microsomal hati dan diubah menjadi sulfat dan glikoronida asetaminofen, yang secara farmakologis tidak aktif. Kurang dari 5% diekskresikan dalam keadaan tidak berubah. Metabolit minor tetapi sangat aktif (*N-acetyl-p-benzoquinone*) adalah penting dalam dosis besar karena efek toksiknya terhadap hati dan ginjal. Waktu paruh asetaminofen adalah 2-3 jam dan relative tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal. Dengan kuantitas toksik atau penyakit hati, waktu paruhnya dapat meningkat dua kali lipat atau lebih (Katzung 2002).

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam (Freddy, 2007). Parasetamol sedikit terikat dengan protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati dan diubah menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida, yang secara farmakologi tidak aktif (Katzung 1997).

Reaksi alergi terhadap parasetamol jarang terjadi. Manifestasinya berupa eritema atau urtikaria dan gejala yang lebih berat berupa demam dan lesi pada mukosa. Methemoglobinemia dan sulfhemoglobinemia jarang menimbulkan masalah pada dosis terapi karena hanya kira-kira 1-3% Hb yang diubah menjadi met-Hb. Penggunaan sebagai analgesic dalam dosis besar secara menahun terutama dalam kombinasi berpotensi menyebabkan nefropati diabetik (Wilmana dan Gan 2007).

Akibat dosis toksik yang serius adalah nekrosis hati. Nekrosis tubuli renalis serta koma hipoglikemik dapat juga terjadi. Pada dosis terapi kadang-kadang timbul peningkatan ringan enzim hati dalam darah tanpa disertai ikterus; keadaan ini reversible bila obat dihentikan (Katzung 1997). Pada penggunaan kronis dari 3-4 gram sehari dapat terjadi kerusakan hati, pada dosis di atas 6 gram mengakibatkan nekrosis hati yang tidak reversible (Tjay 2002). Anoreksia, mual, dan muntah serta sakit perut terjadi dalam 24 jam pertama dan dapat berlangsung selama seminggu atau lebih. Gangguan hepar dapat terjadi pada hari kedua, dengan gejala peningkatan aktivitas serum transaminase, laktat dehidrogenase, kadar bilirubin serum serta pemanjangan masa protrombin. Kerusakan hati dapat mengakibatkan ensefalopati, koma, dan kematian. Kerusakan hati yang tidak berat dapat pulih dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan (Katzung 2002).

1.2 Ibuprofen. Ibuprofen adalah turunan sederhana dari asam fenilpropionat. Obat ini bersifat analgesic dengan daya antiinflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek analgesiknya sama seperti aspirin. Efek antiinflamasinya terlihat dengan dosis 1200-2400 mg sehari (Katzung 2002).

Absorpsi ibuprofen dengan cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam.

Sembilan puluh sembilan persen Ibuprofen terikat dalam protein plasma. Ibuprofen dimetabolisme secara ekstensif via CYP2C8 (*cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8*) dan CYP2C9 (*cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9*) di dalam hati dan sedikit diekskresikan dalam keadaan tak berubah (Katzung 2002). Kira-kira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresi melalui urin sebagai metabolit atau konjugatnya. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Wilmana dan Gan 2007).

Ibuprofen merupakan turunan asam propionate yang berkhasiat sebagai antiinflamasi, analgetik, dan antipiretik. Efek antiinflamasi dan analgetiknya melalui mekanisme pengurangan sintesis prostaglandin. Efek ibuprofen terhadap saluran cerna lebih ringan dibandingkan aspirin, indometasin atau naproksen.

Efek lainnya yang jarang seperti eritema kulit, sakit kepala, trombositopenia, dan abliopia toksik yang reversibel. Penggunaan ibuprofen bersama-sama dengan salah satu obat seperti hidralazin, kaptopril, atau beta-bloker dapat mengurangi khasiat dari obat-obat tersebut. Sedangkan penggunaan bersama dengan obat furosemide atau tiazid dapat meningkatkan efek diuresis dari kedua obat tersebut (Wilmana dan Gan 2007).

Dosis sebagai analgesic 4 kali 400 mg sehari tetapi sebaiknya dosis optimal pada tiap orang ditentukan secara individual. Ibuprofen tidak dianjurkan diminum oleh wanita hamil dan menyusui. Dengan alasan bahwa ibuprofen relatif lebih lama dikenal dan tidak menimbulkan efek samping yang serius pada dosis analgesik, maka ibuprofen dijual sebagai obat generic bebas di beberapa negara antara lain Amerika Serikat dan Inggris. Ibuprofen tersedia di toko obat dalam dosis lebih rendah dengan berbagai merek, salah satunya ialah Proris® (Wilmana dan Gan 2007).

1.3 Aspirin. Aspirin atau asam asetilsalisilat adalah suatu jenis obat dari keluarga salisilat yang sering digunakan sebagai analgesic (terhadap rasa sakit atau nyeri), antipiretik (terhadap demam), dan antiinflamasi. Aspirin juga memiliki efek antikoagulan dan digunakan dalam dosis rendah dalam tempo lama untuk mencegah serangan jantung. Beberapa contoh aspirin yang beredar di Indonesia ialah Bodrexin® dan Inzana® (Wilmana dan Gan 2007).

Efek-efek antipiretik dari aspirin adalah menurunkan suhu yang meningkat, hal ini diperantarai oleh hambatan kedua COX (*cyclooxygenase*) dalam sistem saraf pusat dan hambatan IL-1 (yang dirilis dari makrofag selama proses inflamasi). Turunnya suhu, dikaitkan dengan meningkatnya panas yang hilang karena vasodilatasi dari pembuluh darah permukaan atau superfisial dan disertai keluarnya keringat yang banyak (Katzung 2002).

Aspirin merupakan obat yang efektif untuk mengurangi demam, namun tidak direkomendasikan pada anak. Aspirin, karena efek sampingnya merangsang lambung dan dapat mengakibatkan perdarahan usus maka tidak dianjurkan untuk demam ringan (Soedjatmiko 2005). Efek samping seperti rasa tidak enak diperut, mual, dan perdarahan saluran cerna biasanya dapat dihindarkan bila dosis perhari lebih dari 325 mg. Penggunaan bersama antasida atau antagonis H₂ dapat mengurangi efek tersebut (Wilmana dan Gan 2007).

Aspirin juga dapat menghambat aktivitas trombosit (berfungsi dalam pembekuan darah) dan dapat memicu risiko perdarahan sehingga tidak dianjurkan untuk menurunkan suhu tubuh pada demam berdarah dengue (Wilmana 2007). Pemberian aspirin pada anak dengan infeksi virus terbukti meningkatkan risiko Sindroma Reye (Katzung 2002).

F. Metode Pengujian Antipiretik

1. Pengertian Vaksin DPT

Vaksin DPT terdiri atas kuman difteri yang dilemahkan atau toksoid difteri (*allem precipitated toxoid*), toksoid tetanus dan vaksin pertusis dengan menggunakan fraksi sel (seluler) yang berisi komponen spesifik dari *Bordetella pertusis* (Tumbelaka dan Hadinegoro 2005; Hay *et al.* 2009). Dosis yang diberikan adalah 0,5 ml intramuscular tiap kali pemberian pada umur 2, 4 dan 6 bulan sebagai imunisasi dasar. Reaksi yang mungkin terjadi biasanya demam ringan, pembengkakan, kemerahan dan nyeri di tempat suntikan selama 1-2 hari. Efek samping dapat berupa demam tinggi, kejang dan abses. Kontraindikasi pemberian vaksin adalah panas yang lebih dari 38°C, riwayat kejang serta reaksi berlebihan setelah imunisasi DPT sebelumnya, misalnya suhu tinggi dengan kejang, penurunan kesadaran, syok atau reaksi anafilaktik lainnya (Isbagio *et al.* 2004; Rampengan 2007; DiPiro *et al.* 2008; Hay *et al.* 2009).

Vaksin DPT yang memiliki efek samping demam terutama vaksin DPT dengan fraksi seluler *Bordetella pertusis*, bukan vaksin DPT yang mengandung fraksi aseluler kuman tersebut. Fraksi seluler *Bordetella pertusis* diduga berperan sebagai pirogen eksogen terhadap tubuh sehingga menyebabkan tubuh menjadi

demam karena terjadi mekanisme pembentukan antibody terhadap kuman dalam vaksin DPT (Hay *et al.* 2009). Vaksin DPT digunakan sebagai bahan pirogen karena dapat menimbulkan panas. Vaksinasi DPT pada bayi selalu member efek demam pada bayi tersebut. Demam yang ditimbulkan vaksin DPT lebih tinggi dari pada vaksin-vaksin yang lain. Pada penelitian ini, pemberian vaksin dilakukan secara intramuskuler, hal ini untuk efisiensi dan keefektifan perlakuan. Dosis vaksin DPT yang akan diberikan ditentukan berdasarkan orientasi dosis, yaitu dosis yang mulai menimbulkan demam pada tikus putih sebesar 0,5cc (Syarifah 2010).

Suhu diukur dengan menggunakan thermometer. Ada tiga macam thermometer yang sering dipakai, yaitu thermometer air raksa, thermometer bentuk strip, dan thermometer digital. Thermometer digital digunakan dalam penelitian ini dengan pertimbangan mudah dibaca, pengukurannya dalam bentuk angka, waktu pengukurannya hanya singkat dan saat selesainya ditandai dengan suatu bunyi. Dikenal tiga cara untuk mengukur suhu, yaitu thermometer dimasukkan di liang dubur (perrektal), di bawah lidah (sublingual), dan diketiak (per axillar) selama 3-5 menit. Pengukuran perrektal memberikan suhu lebih tepat, sublingual dan axillar menghasilkan suhu yang masing-masing $\pm 0,50^{\circ}\text{C}$ dan 10°C lebih rendah daripada semestinya (Tan dan Kirana Rahardja 1993).

G. Hewan Uji

1. Sistematika hewan uji

Klasifikasi tikus putih menurut Sugiyanto (1995) adalah sebagai berikut:

Filium	: Chordata
Sub filium	: Vertebrata
Classis	: Mamalia
Sub classis	: Placentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2. Karakteristik hewan uji

Tikus putih memiliki tiga galur yang umum dikenal yaitu galur Sprague-Dawley, galur Wistar dan galur Long-Evans. Galur Sprague-Dawley yang umum digunakan penelitian mempunyai ciri berwarna putih albino, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang dari badannya (Malole *et al.* 1989).

Tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu kebanyakan binatang-binatang yang dipelajari dalam ilmu pengetahuan. Pada penelitian biasanya digunakan tikus berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180-120 gram.

Tikus mempunyai telapak kaki yang lebih besar dibanding mencit, mudah diamati dan diukur volume kakinya. Tikus cenderung aktif pada malam hari, sedangkan untuk siang hari digunakan untuk istirahat dan tidur sehingga pada siang hari tikus lebih mudah ditangani (Bule2014).

3. Jenis kelamin

Tikus jantan memiliki kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Keuntungan lainnya tikus jantan lebih tenang dan mudah ditangani serta memiliki system hormonal yang lebih stabil dibandingkan dengan jenis kelamin betina sehingga dapat memberikan hasil percobaan yang baik (Sugiyanto 1995).

4. Teknik memegang dan cara penanganan

Tikus cenderung menggigit bila ditangkap, lebih-lebih jika merasa takut. Tikus sebaiknya ditangkap dengan memegang ekor pada bagian pangkal ekornya (bukan pada bagian ujungnya). Diangkat dan diletakkan di atas alas kaca atau kawat ram, kemudian tikus ditarik pelan-pelan dan dengan cepat dipegang bagian tengkuknya dengan ibu jari dan jari telunjuk dengan menggunakan tangan kiri, kaki belakang tikus dipegang bersama ekor dengan jari keempat atau jari kelingking sambil menunggu sesaat sebelum tikus diletakkan di atas ram kawat dengan tetap memegang ekor tikus supaya tikus tidak membalik ke tangan pemegang (Mursiti 2014).

H. Landasan Teori

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 thermostat diatur pada suhu 36,5°C-37,2°C (Hartanto 2003). Suhu tubuh bervariasi untuk setiap orang karena pengaruh jenis kelamin (siklus menstruasi dapat meningkatkan suhu tubuh $\pm 1^{\circ}\text{C}$), usia (variasi suhu harian pada anak usia 6 tahun mencapai 2°C per hari), waktu, aktivitas fisik, emosi yang kuat, makan, pakaian tebal, medikasi dan suhu lingkungan (Wikipedia 2009).

Suhu tubuh normal biasanya terletak dalam rentang dengan suatu variasi di jurnal yang berbeda-beda antara individu, namun konsisten pada tiap-tiap individu (Amlot 1997). Biasanya terdapat perbedaan antara pengukuran suhu diaksilla dan oral maupun rektum. Dalam keadaan biasa perbedaan ini berkisar sekitar 0,5°C; suhu rektal lebih tinggi dari pada suhu oral (Nelwan 2006).

Suhu tubuh normal dapat dipertahankan dengan cara bila ada perubahan suhu lingkungan, pusat termoregulasi mampu mengatur keseimbangan antara panas yang diproduksi oleh jaringan, khususnya oleh otot dan hati dengan panas yang hilang. Dalam keadaan demam, keseimbangan tersebut bergeser sehingga terjadi peningkatan suhu dalam tubuh (Jeffrey 1994). Demam mulai menimbulkan ketidak nyamanan fisik saat mencapai 39,5°C. Demam akibat infeksi mempunyai batas atas sekitar 40,5°-41,1°C. Sedangkan pada hiperpireksia dan hipertermia tampaknya tidak memiliki batas atas, dan kasus yang mencapai suhu 43,3°C pernah dilaporkan (Amlot 1997).

Seperti nyeri, demam pun merupakan suatu isyarat, suatu tanda bahaya yang termasuk system tangkis alami dari tubuh. Bila virus atau bakteri memasuki tubuh, maka aparat tangkis mulai melawan infeksi dengan membentuk zat-zat tertentu, antara lain prostaglandin yang meningkatkan “penyetelan” thermostat (pengatur kalor) di otak, sehingga suhu meningkat (Tan dan Kirana Raharja 1993).

Banyak hal yang dilakukan masyarakat dalam penanganan meringankan atau mengobati rasa demam ialah dengan menggunakan berbagai macam obat antipiretik baik berupa obat kimia maupun obat bahan alami atau tradisional. Beberapa contoh obat antipiretik misalnya paracetamol, ibuprofen dan aspilet. Namun, beberapa efek samping yang terjadi dalam penggunaan obat antipiretik

membuat masyarakat lebih mempertimbangkan menggunakan obat tradisional, meskipun banyak obat antipiretik yang didapatkan dengan mudah dan tidak harus menggunakan resep dokter. Efek samping tersebut dapat berupa efek samping ringan seperti alergi atau ruam kulit hingga keefek samping yang berat seperti gangguan gastrointestinal yaitu: dispepsia, mual, muntah dan perdarahan lambung.

Sintrong merupakan salah satu tanaman di Indonesia yang berkhasiat sebagai antipiretik. Bagian yang digunakan yaitu pada daun. Beberapa penyakit yang dapat diatasi menggunakan daun sintrong seperti penyembuh luka, penurunan demam, radang amandel, sakit kepala, bisul dan lain-lain. Daun sintrong mengandung beberapa zat berkhasiat seperti saponin, polifenol, flavonoid. Depkes RI 2011 mengemukakan bahwa daun sintrong diketahui mengandung flavanoid yang berperan sebagai antipiretik dengan mekanisme menghambat kerja enzim siklooksigenase yang akan mengurangi produksi prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga dapat menurunkan suhu pada tubuh.

Menurut penelitian Aniyaet *al.* (2005) menyatakan bahwa daun sintrong memiliki potensi sebagai sumber antioksidan yang kuat serta sebagai pelindung hepatotoksitas terhadap tikus yang diinduksi dengan galaksotamine, lipopolisakarida, dan CCL4. Berdasarkan penelitian tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan dari daun sintrong yang dapat berkhasiat sebagai antipiretik dengan dilakukan proses ekstraksi. Proses ekstraksi bertujuan untuk mengetahui potensi dari ekstrak uji terhadap pembanding paracetamol. Ekstraksi adalah proses penarikan suatu zat yang dipilih sehingga zat yang diinginkan akan larut. Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. Metode ekstraksi ini dilakukan karena cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dengan menggunakan larutan penyari yaitu etanol 96%. Etanol 96% digunakan untuk menghasilkan ekstrak yang kental (murni) sehingga mempermudah untuk proses identifikasi, dapat melarutkan senyawa organik dalam tumbuhan yang bersifat polar, tidak beracun, tidak mudah ditumbuhi kapang dan kuman, dan pemanasan yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit.

Pada penelitian ini akan dilakukan uji antipiretik dari ekstrak etanol daun sintrong terhadap tikus putih jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Pengujian antipiretik ini menggunakan metode induksi vaksin DPT-Hb-Hib. Obat uji akan dinilai kemampuannya dalam menekan atau menurunkan suhu tubuh dengan memberikan rangsangan demam pada hewan uji.

I. Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka dan landasan teori, maka dapat disusun hipotesis dalam penelitian ini, yaitu:

Pertama, ekstrak etanol daun sintrong ini dapat menekan kenaikan suhu terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan vaksin DPT-Hb-Hib.

Kedua, dosis ekstrak etanol daun sintrong yang efektif dalam menekan kenaikan suhu terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan vaksin DPT-Hb-Hib.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah daun sintrong yang berasal dari tanaman sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) yang diperoleh di daerah Boyolali, Jawa Tengah. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sintrong segar berwarna hijau tua diambil pada pertengahan bulan Januari 2017

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini adalah aktivitas antipiretik dari ekstrak etanol daun sintrong terhadap tikus Jantan Galur Wistar menggunakan pelarut etanol 96%.

Variable utama yang kedua adalah aktivitas antipiretik dari ekstrak etanol daun sintrong.

2. Klasifikasi variabel utama

Klasifikasi variabel utama memuat klasifikasi variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung, variabel utama yang telah diidentifikasi terdahulu dapat diklasifikasikan kedalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel tergantung, variabel moderator, dan variabel kendali.

2.1. Variabel bebas adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk mempelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi ekstrak etanol daun sintrong yang diinduksi pada hewan uji.

2.2. Variabel tergantung merupakan variabel akibat dari variabel utama, variabel dalam penelitian ini adalah penurunan suhu panas dari hewan uji yang diperiksa.

2.3. Variabel moderator adalah variabel yang memungkinkan mempengaruhi variabel tergantung, tetapi tidak diutamakan diteliti. Pada

penelitian ini variabel moderator adalah metode ekstraksi daun sintrong yaitu dengan metode maserasi.

2.4. Variabel kendali merupakan variabel yang mempengaruhi variabel tergantung, sehingga perlu dinetralisir atau ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang diperoleh tidak tersebar dan dapat diulang oleh peneliti yang lain secara tepat. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah kondisi peneliti, laboratorium, dan kondisi fisik hewan uji yang meliputi berat badan, usia, jenis kelamin, galur dan lingkungan tempat tinggal.

3. Definisi operasional variabel utama

Pertama, daun sintrong adalah daun sintrong yang diambil secara acak dari daerah Boyolali, Jawa Tengah dengan ciri-ciri yaitu daun yang tidak terlalu muda dan tidak terlalu tua, berwarna hijau dari pangkal daun sampai ujung daun, masih segar dan bebas dari penyakit.

Kedua, serbuk daun sintrong adalah daun sintrong yang dipetik kemudian dicuci dengan air mengalir yang bertujuan untuk menghilangkan kotoran yang masih menempel setelah itu dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C hingga kering, kemudian dibuat serbuk dan diayak dengan ayakan No. 40.

Ketiga, ekstrak etanol daun sintrong adalah ekstrak yang diperoleh dari penyarian daun sintrong dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%, kemudian diupkan evaporator sampai kental.

Keempat, aktivitas antipiretik dinyatakan sebagai kemampuan dari ekstrak etanol daun sintrong menghambat prostaglandin untuk menekan kenaikan suhu tubuh akibat induksi vaksin DPT-Hb-Hib .

Kelima, vaksin DPT-Hb-Hib adalah vaksin yang memiliki reaksi, yang mungkin terjadi biasanya demam ringan sehingga pada penelitian ini digunakan sebagai penginduksi demam.

Keenam, hewan percobaan adalah tikus jantan galur wistar usia 2-3 bulan dengan berat badan antara 150-200 gram.

Ketujuh, penurunan suhu adalah penurunan yang didapat dari hasil pengukuran suhu tubuh tikus melalui rektal dengan thermometer digital.

C. Alat dan Bahan

1. Alat penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini ialah mesin penyerbuk atau mesin penggiling sampel, ayakan B40, blender, oven, bekkor glass, gelas ukur, corong pisah, Erlenmeyer, batang pengaduk, pipet tetes, botol maserasi, kertas saring, kain flannel, timbangan analitik, penangas air atau *waterbath*, *rotary evaporator*, sonde oral, spuit cc dan thermometer digital.

2. Bahan penelitian

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih jantan galur wistar dengan umur 2-3 bulan, berat badan antara 150-200 gram diperoleh dari LPPT USB. Bahan uji yang digunakan adalah sintrong segar berwarna hijau tua yang diperoleh dari Boyolali, Jawa Tengah, paracetamol, CMC Na, aquadest atau air suling, etanol 96%.

D. Jalannya Penelitian

1. Determinasi tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Morfologi Sistemika Tumbuhan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Determinasi ini bertujuan untuk mengidentifikasi daun sintrong dengan menetapkan kebenaran sampel daun sintrong berdasarkan ciri-ciri morfologi tanaman.

2. Penyiapan dan pengumpulan bahan

Daun sintrong diambil dari Boyolali Jawa Tengah pada pertengahan bulan Januari 2017. Daun sintrong yang diambil adalah daun yang masih segar, berwarna hijau tua dan bebas dari hama.

Pengeringan daun sintrong dilakukan dengan menggunakan oven pada suhu 40°C. Daun sintrong kering yang sudah dicuci bersih dihaluskan dengan penggiling sampel. Serbuk diayak dengan ayakan nomor B40 hingga didapatkan serbuk halus.

3. Penetapan susut pengeringan serbuk daun sintrong

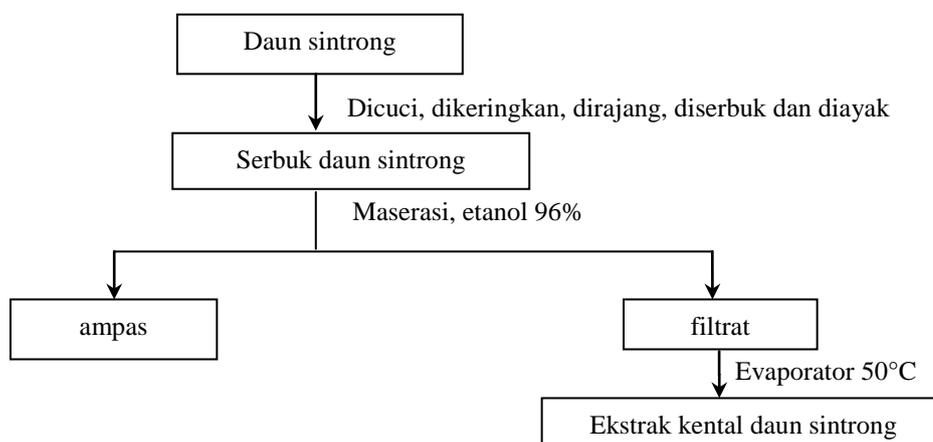
Penetapan susut pengeringan serbuk daun sintrong dengan cara menimbang serbuk sebanyak 2 g kemudian diukur dengan alat *moisture balance*

pada suhu 105° C hingga muncul angka dalam %, proses ini dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali. Simplisia dalam bentuk serbuk, susut pengeringan tidak lebih dari 10% (Depkes 1985).

4. Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong

Ekstrak etanol daun sintrong dibuat dengan menggunakan metode maserasi. Serbuk daun sintrong ditimbang sebanyak 500 gram. Serbuk dimasukkan dalam botol maserasi dan ditambahkan etanol 96% sebanyak 3750 ml. Botol maserasi disimpan dalam suhu ruangan dan dihindarkan dari sinar matahari langsung dan digojog secara konstan setiap 3 kali sehari. Setelah 5 hari hasil rendaman disaring dengan menggunakan kain flanel dan kertas saring. Kemudian ekstrak cair dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C sampai didapatkan ekstrak kental, kemudian hitung persen rendemen dengan rumus berikut :

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak yang didapat}}{\text{bobot serbuk simplisia yang diekstraksi}} \times 100\%$$



Gambar 2. Skema Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong.

5. Identifikasi kandungan kimia serbuk daun sintrong (Sangi *et al.* 2008)

5.1 Uji Flavonoid. Ekstrak yang diperoleh diambil sebanyak 5 mL lalu ditambahkan 0,1 g serbuk Mg dan 1 mL HCL pekat dan 2 mL amil alkohol,

dikocok, dan dibiarkan memisah. Flavonoid positif jika terjadi warna merah, kuning, jingga pada lapisan amil alkohol (Depkes RI, 1989).

5.2. Uji Saponin. Sebanyak 2 g sampel daun sintrong yang telah dihaluskan dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan air suling sehingga seluruh cuplikan terendam, dididihkan selama 2-3 menit, dan selanjutnya didinginkan, kemudian dikocok kuat-kuat. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuk buih putih yang stabil.

5.3. Uji Tanin. Sebanyak 20 mg sampel daun sintrong yang telah dihaluskan, ditambah etanol sampai sampel terendam semuanya. Kemudian sebanyak 1 ml larutan dipindahkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 2-3 tetes larutan FeCl_3 1%. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna hitam kebiruan atau hijau.

5.4. Uji Steroid. Sebanyak 500 mg serbuk daun sintrong dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang telah berisikan kloroform 10 ml, dipanaskan selama 5 menit dengan penangas air sambil dikocok. Kemudian ditambahkan beberapa tetes pereaksi *Liebermann-Burchard* (LB). Jika terbentuk warna hijau atau biru menunjukkan adanya steroid (Jaya 2010).

6. Identifikasi kandungan kimia ekstrak daun sintrong

6.1. Uji Flavonoid. Larutan uji sebanyak 1 ml dimasukkan dalam tabung reaksi ditambah 0,1 gram serbuk Mg, 2 ml larutan alkohol : asam klorida (1:1) dan pelarut amil alkohol. Campuran dikocok kuat lalu dibiarkan memisah. Reaksi positif ditunjukkan warna merah/ kuning/ jingga pada amil alkohol (Robinson 1995).

6.2. Uji Saponin. Larutan uji sebanyak 1 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan air panas kemudian dikocok vertikal selama 10 detik. Pembentukan busa tertinggi 1-10 cm yang stabil menunjukkan adanya saponin (Robinson 1995).

6.3. Uji Tanin. Sejumlah ekstrak ditambah 20 ml air panas kemudian dididihkan selama 15 menit, setelah dingin disaring. Sebanyak 5 ml filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan pereaksi larutan besi

(III) klorida 1%. Jika tanin positif maka akan terbentuk warna hijau violet (Depkes 1995).

6.4. Uji Steroid. Sejumlah ekstrak ditambahkan 1 ml larutan asam asetat anhidrat dan 1 ml larutan asam sulfat pekat. Munculnya warna hijau sampai biru menunjukkan adanya steroid.

7. Pembuatan larutan dan penetapan dosis

7.1. Penetapan dosis paracetamol. Paracetamol digunakan sebagai kontrol positif sehingga harus memberikan pengurangan respon. Dosis yang diujikan adalah dosis pada manusia normal yaitu 500 mg/70 kgBB yang kemudian dikonversikan pada tikus diperoleh dosis 9 mg/200 kgBB. Hasil konversi digunakan sebagai kontrol positif.

7.2. Penetapan dosis ekstrak. Dosis sediaan uji ekstrak daun sintrong diberikan berdasarkan hasil orientasi dosis yang setara dengan dosis lazim yang digunakan dalam masyarakat, yaitu 7 helai daun sintrong segar.

7.3. Pembuatan sediaan uji. Pembuatan sediaan uji ekstrak dilakukan dengan cara ditimbang 0,5 g CMC Na ditabur di atas air panas yang ada di cawan sedikit demi sedikit ditunggu 10 menit hingga mengembang. Kemudian ditambah ekstrak (sesuai perhitungan) diaduk hingga homogen kemudian ditambah air suling sampai 10 ml aduk sampai homogen.

7.4. Pembuatan larutan CMC Na 0,1%. Ditimbang 1 g CMC-Na dimasukkan dalam cawan penguap ditambahkan air suling secukupnya dan dipanaskan sampai mengembang. Pindahkan kedalam mortir dan gerus sambil menambahkan air suling sedikit sampai 100 ml, diaduk sampai homogen.

7.5. Pembuatan suspensi paracetamol 1%. CMC Na ditimbang 500 mg kemudian dimasukkan dikit demi sedikit kedalam mortir yang berisi air panas sambil diaduk sampai homogeny dan mengembang. Paracetamol ditimbang 900 mg serbuk bahan baku, dimasukan kedalam mortir yang berisi mucilage CMC-Na, digerus sambil ditambahkan air suling sampai volume 100 ml, sehingga diperoleh konsentrasi 9 mg/ml.

8. Prosedur pengujian efek antipiretik

Tikus putih jantan dipuasakan selama ± 8 jam setelah diadaptasikan selama 3 hari. Kemudian tikus putih jantan 30 dikelompokan menjadi 5 ekor dengan cara acak, masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus putih jantan yaitu K(-), K(+), D1, D2, D3.

Kelompok K(-) diberi CMC 1% (kontrol negatif)

Kelompok K(+) Paracetamol (kontrol positif)

Kelompok D₁ ekstrak etanol daun sintrong setengah dosis efektif

Kelompok D₂ ekstrak etanol daun sintrong dosis efektif

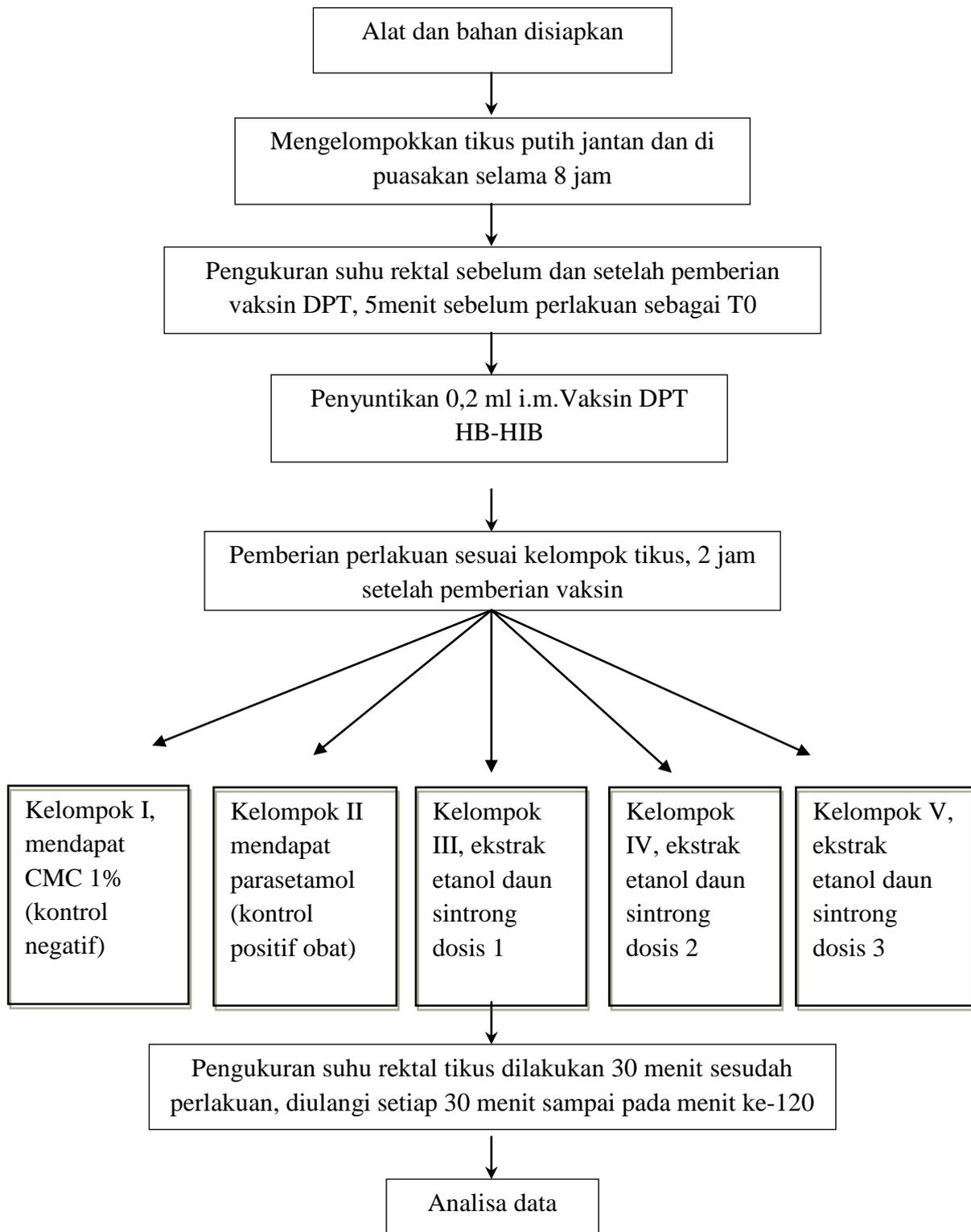
Kelompok D₃ ekstrak etanol daun sintrong dua kali dosis efektif

Tiap-tiap tikus putih jantan sebelum diberi perlakuan diukur suhu rektal sebelum disuntik vaksin dicatat waktunya sebagai T_n dan 2 jam setelah disuntik vaksin DPT-Hb-Hib untuk mengetahui derajat peningkatan suhu tubuh setelah penyuntikan vaksin. Ditentukan temperatur rata-rata (temperatur normal tikus T° = 36°C-37°C).

Tikus putih jantan disuntik vaksin DPT 0,2 ml secara i.m di daerah dada. 2 jam setelah pemberian vaksin, masing-masing kelompok diberi perlakuan dengan cara oral dalam bentuk larutan.

Setelah 30 menit perlakuan, suhu rektal diukur lagi sampai percobaan pada menit ke-120 dengan interval 30 menit.

Efek antipiretik adalah penurunan suhu rectal tikus putih jantan yang dihitung dari nilai rata-rata yang diukur tiap 30 menit sampai pengukuran pada menit ke-120 dengan menggunakan thermometer digital.



Gambar 3. Jalannya Penelitian

E. Analisis Data

Analisis statistik yang digunakan untuk pengolahan data diawali dengan uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk, jika hasil normal maka dilanjutkan dengan uji parametrik (ANOVA) kemudian uji homogenitas (uji *Levene*). Uji *Levene* digunakan untuk mengetahui homogenitas, jika homogen dilakukan dengan uji *Tukey Post Hoc Test*, jika tidak homogen dilakukan dengan uji *Games-Howell*. Sedangkan jika hasil uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk tidak normal maka dilanjutkan dengan uji Nonparametrik (*Kruskal Wallis*) dan dilakukan uji *Man Whitney*.

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Identifikasi Tanaman Sintrong

1. Determinasi tanaman sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S.Moore)

Determinasi dilakukan untuk mengetahui kebenaran tanaman dan menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan serta kemungkinan tercampurnya bahan dengan tanaman lain. Determinasi dilakukan di Laboratorium Morfologi dan Sistematika Tumbuhan Universitas Setia Budi dan hasilnya menunjukkan bahwa sampel yang diteliti adalah benar-benar tanaman sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore). Hasil determinasi adalah sebagai berikut:

1a - 2b - 3b - 4b - 12b - 13b - 14b - 17b - 18b - 19b - 20b - 21b - 22b - 23a.
Familia 166. Asteraceae. 1b - 3a - 4b - 5a - 6b - 15b - 16b - 19b - 20b - 21b - 22b. 87. *Crassocephalum*. ***Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore.**
Hasil determinasi dapat dilihat pada lampiran 1.

2. Deskripsi tanaman sintrong

Habitus: Terna, tegak, tinggi 1 m. Akar: Tunggang. Batang: Hijau, lunak, beralur dangkal. Daun: Tersebar, jorong sampai bulat telur, pangkal menyempit, tepi rata atau berlekuk, menyirip, panjang 11 – 15 cm, lebar 3 – 5 cm. Bunga: Menjemuk bongkol, tersusun dalam malai terminal, bongkol hijau dengan ujung jingga coklat hingga merah bata, silindris, mengangguk. Mahkota kuning dengan ujung merah kecoklatan, bertaju 5 (Backer C.A. & Brink R.C.B (1965): *flora of java* (Spermatophytes only). N.V.P. Noordhoff – Groningen – The Netherlands)

3. Hasil pembuatan serbuk daun sintrong

Hasil perhitungan penentuan persentase bobot kering terhadap bobot basah tercantum pada tabel 1 dibawah ini:

Tabel 1. Hasil perhitungan rendemen serbuk daun sintrong

Bobot basah (g)	Bobot kering (g)	Rendemen (%)
1990	1780	8,94%

Hasil persentase bobot kering terhadap bobot basah daun sintrong adalah 8,94 %. Hasil perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 11.

Daun sintrong yang kering kemudian diserbuk dengan mesin penyerbuk, selanjutnya diayak menggunakan ayakan no 40. Pembuatan serbuk bertujuan untuk memperkecil ukuran bahan dan memperluas permukaan partikel kontak dengan pelarut sehingga proses ekstraksi dapat berlangsung efektif.

4. Hasil penetapan kelembaban serbuk daun sintrong

Hasil dari penetapan kadar lembab dapat dilihat pada tabel 2 dibawah ini:

Tabel 2. Hasil penetapan kelembaban serbuk daun sintrong

Sampel	Berat awal (g)	Kadar lembab (%)
Serbuk	2	4
	2	3,5
	2	3,5
Rata-rata		3,67

Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil penetapan kadar lembab serbuk daun sintrong dengan menggunakan alat *Moisture Balance* diperoleh rata-rata kadar lembab dalam serbuk sintrong sebesar 3,67%. Simplisia dalam bentuk serbuk, susut pengeringan tidak lebih dari 10% (Depkes RI 1985). Penetapan kadar lembab dilakukan untuk melihat apakah kadar lembab pada serbuk kurang dari 10% sehingga menghindari pertumbuhan jamur dan bakteri pada saat penyimpanan. Perhitungan dapat dilihat pada lampiran 12.

5. Identifikasi serbuk daun sintrong

5.1 Organoleptis serbuk daun sintrong. Pemeriksaan organoleptis pada serbuk daun sintrong bertujuan untuk mengetahui sifat fisik meliputi bentuk, warna, bau, dan rasa.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan organoleptis serbuk daun sintrong

Keterangan	Organoleptis
Bentuk	Serbuk daun
Warna	Hijau
Bau	Khas
Rasa	Pahit

6. Hasil identifikasi kandungan kimia daun sintrong

Identifikasi kandungan kimia terhadap serbuk dan ekstrak daun sintrong dilakukan untuk mengetahui senyawa kimia yang terkandung dan membuktikan

bahwa zat aktif telah terambil dalam proses ekstraksi. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk daun sintrong positif mengandung saponin, flavonoid, tanin, dan steroid sesuai dengan pustaka (Kusdianti *et al.* 2008; Hidayah dan Napitupulu 2015; Adjantin *et al.* 2013) yang menyatakan bahwa kandungan kimia dalam daun sintrong yaitu saponin, flavonoid, tanin, dan steroid. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak etanol daun sintrong dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil identifikasi kandungan kimiaserbuk dan ekstrak daun sintrong

Kandungan Kimia	Hasil		Pustaka	Kesimpulan
	Serbuk	Ekstrak		
Steroid	Terbentuk warna hijau sampai kebiruan	Terbentuk warna hijau sampai kebiruan	Terbentuk warna hijau atau biru (Sangi <i>et al.</i> 2008)	Positif
Saponin	Terbentuk buih yang stabil + 1 tetes HCl 2 N buih tidak hilang	Terbentuk buih yang stabil + 1 tetes HCl 2 N buih tidak hilang	Terbentuk buih yang stabil + 1 tetes HCl 2 N buih tidak hilang (Robinson 1995)	Positif
Flavonoid	Terbentuk warna merah intensif	Terbentuk warna merah intensif	Terbentuk warna merah intensif (Robinson 1995)	Positif
Tanin	Warna biru atau Hijau kehitaman	Warna biru atau Hijau kehitaman	Warna biru atau Hijau kehitaman (Depkes RI 1979)	Positif

7. Hasil pembuatan ekstrak etanol 96% daun sintrong

Data hasil pembuatan ekstrak daun sintrong dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 5. Hasil ekstrak etanol 96% serbuk daun sintrong

Simplisia (g)	Ekstrak (g)	Rendemen (%)
1000	153,6	15,3

Ekstrak daun sintrong yang diperoleh dari proses maserasi menggunakan pelarut etanol memiliki rendemen rata-rata 15,3% b/b. Hasil perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 13.

8. Penentuan Dosis Paracetamol

Dosis parasetamol yang biasanya dikonsumsi orang dewasa adalah 500 mg. Jadi dosis parasetamol yang diberikan pada tikus putih jantan dengan BB 200 g = $(500 \text{ mg} \times 0.018)/200 \text{ g BB} = 9 \text{ mg}/200 \text{ g BB}/2 \text{ ml}$ dengan pensuspensi CMC

Na 1%. Perhitungan dosis dan perhitungan volume pemberian sediaan dapat dilihat pada lampiran 15.

9. Penentuan Dosis Ekstrak Daun Sintrong

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan dosis yaitu 6.663 mg / 200 g BB. Perhitungan dosis dilakukan dengan cara mengkonversikan acuan dan kemudian dibuat variasi dosis.

Tabel 6. Hasil penentuan dosis pemberian pada hewan uji

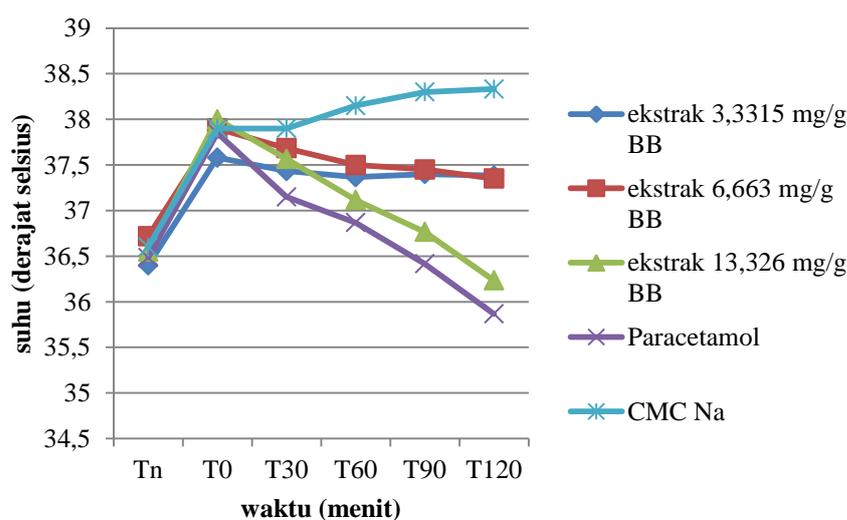
Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
3,3315 mg ekstrak/ 200 g BB	6,663 mg/ 200 g BB	13,326 mg/ 200 g BB

Perhitungan konversi dosis selengkapnya dapat dilihat dalam lampiran 16.

B. Hasil Pengujian Daya Antipiretik

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah penurunan dosis ekstrak etanol dari daun sintrong mempunyai efek antipiretik.

Pada awal penelitian dilakukan orientasi dengan penyuntikan vaksin DPT dengan dosis 0,2 ml selama 120 menit dengan interval pengukuran setiap 30 menit, karena vaksin DPT dapat menyebabkan reaksi sistemik demam selama 48 jam sehingga orientasi dilakukan 2 jam. Diperoleh suhu tertinggi rata-rata adalah 37,84 pada menit ke-120 maka dijadikan sebagai menit ke-0 sebelum perlakuan.



Gambar 4. Hasil pengujian daya antipiretik

Kenaikan suhu tubuh tikus ditandai piloereksi dan penggigilan, dan piloereksi mudah diamati pada penelitian ini. Hasil pengamatan rata-rata suhu normal tikus dan setelah 2 jam pemberian vaksin DPT.

Tabel 7. Suhu badan tikus normal (rata-rata) dan suhu setelah 2 jam pemberian vaksin DPT 0,2 ml (rata-rata) \pm SD pada tiap kelompok perlakuan yang diukur dengan thermometer digital.

Kelompok	Suhu normal T_n ($^{\circ}$ C)	Suhu badan tikus setelah 2 jam pemberian vaksin DPT 0,2 ml (T_0) $^{\circ}$ C	Kenaikan suhu
Kontrol negatif	36,60 \pm 0,24	37,90 \pm 0,35	1,3
Kontrol positif	36,48 \pm 0,45	37,85 \pm 0,31	1,37
Ekstrak 3,3315 mg/g BB	36,40 \pm 0,42	37,58 \pm 0,22	1,18
Ekstrak 6,663 mg/g BB	36,72 \pm 0,42	38,00 \pm 0,15	1,28
Ekstrak 13,326 mg/g BB			1,35
\pm SD	36,55 \pm 0,28	37,90 \pm 0,35	
	36,55 \pm 0,12	37,85 \pm 0,16	1,3 \pm 0,07

Sumber : data primer (data lengkap dapat dilihat di lampiran)

Berdasarkan data tersebut dari suhu normal sampai suhu badan tikus setelah pemberian vaksin DPT 0,2 ml, terjadi kenaikan rata-rata suhu sebesar 1,3 \pm 0,28. Dengan adanya kenaikan suhu berarti pemberian vaksin DPT 0,2 ml dapat menimbulkan keadaan demam. Keadaan demam dapat terjadi sebagai akibat pirogen terangkut ke dalam darah dan berkaitan dengan reseptor di dalam nucleus *preoptik hypothalamic anterior*, sehingga kadar prostaglandin meningkat dan mengakibatkan peningkatan *hypothalamic set point* (Hay *et al.* 2009). Setelah 2 jam pemberian vaksin DPT 0,2 ml, tiap kelompok diberi perlakuan sesuai dengan masing-masing kelompok. Suhu badan tikus tiap 30 menit tiap kelompok perlakuan selama 2 jam (120 menit) dapat dilihat pada lampiran 15.

Tabel 8. Suhu badan tikus (rata-rata) \pm SD setelah 2 jam pemberian vaksin DPT 0,2 ml tiap kelompok perlakuan selama 120 menit.

Waktu (menit ke-)	suhu badan tikus (rata-rata) \pm SD setelah pemberian vaksin DPT 0,2 ml tiap kelompok perlakuan selama 120 menit					
	T _N	T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
Kontrol negative	36,60 \pm 0,24	37,90 \pm 0,35	37,90 \pm 0,48 ^b	38,15 \pm 0,36 ^b	38,30 \pm 0,33 ^b	38,33 \pm 0,33 ^b
Kontrol positif	36,48 \pm 0,45	37,85 \pm 0,31	37,15 \pm 0,66 ^a	36,86 \pm 0,55 ^a	36,42 \pm 0,68 ^a	35,87 \pm 0,47 ^a
Ekstrak 3,3315 mg/gBB	36,40 \pm 0,42	37,58 \pm 0,14	37,43 \pm 0,22	37,37 \pm 0,18 ^{ab}	37,40 \pm 0,26 ^{ab}	37,38 \pm 0,25 ^{ab}
Ekstrak 6,663 mg/Gbb	36,72 \pm 0,42	37,90 \pm 0,17	37,68 \pm 0,13	37,50 \pm 0,18 ^a	37,45 \pm 0,21 ^{ab}	37,35 \pm 0,21 ^{ab}
Ekstrak 13,326 mg/gBB	36,55 \pm 0,28	38,00 \pm 0,15	37,56 \pm 0,28 ^a	37,12 \pm 0,36 ^a	36,76 \pm 0,19 ^a	36,23 \pm 0,48 ^a

Keterangan :

- Berbeda signifikan dengan kelompok control negatif (-)
- Berbeda signifikan dengan kelompok control positif (+)

Pada kontrol negatif dimana hanya diberikan CMC 2 ml/200 g BB tikus, pada grafik terlihat adanya kenaikan suhu konstan hingga menit ke-120. Kenaikan suhu disebabkan adanya infeksi vaksin DPT yang merupakan bahan pirogen. Keadaan demam dapat terjadi sebagai akibat pirogen terangkut ke dalam darah dan berkaitan dengan reseptor di dalam nucleus *preoptik hypothalamic anterior*, sehingga kadar prostaglandin meningkat dan mengakibatkan peningkatan *hypothalamic set point* (Hay *et al.* 2009). Secara keseluruhan kelompok kontrol negatif tetap berada dalam keadaan demam hingga menit terakhir (menit ke-120). Hal ini berarti bahwa pemberian CMC tidak dapat menurunkan suhu tubuh tikus saat demam.

Pada kelompok kontrol positif dengan pemberian paracetamol 9 mg/g BB tikus. Terlihat pada grafik efek antipiretik sudah mulai terlihat pada menit ke-30 hingga menit akhir (menit ke-120). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa paracetamol sebagai pembanding dapat menurunkan suhu tubuh tikus saat demam. Mekanisme kerja dari paracetamol menimbulkan kerja antipiretik dengan meningkatkan eliminasi panas dengan cara menimbulkan dilatasi pembuluh darah perifer dan mobilisasi air sehingga terjadi pengenceran darah dan pengeluaran

keringat. Penurunan suhu tersebut adalah hasil kerja obat pada sistem saraf pusat yang melibatkan pusat kontrol suhu di hipotalamus. Absorpsi obat dalam saluran cerna cepat dan hampir sempurna, kadar plasma tertinggi mencapai $\pm 0,5-1$ jam setelah pemberian oral, dengan waktu paruh plasma $\pm 1-2,5$ jam (Siswandono dan Soekardjo 2008).

Hasil dari kelompok perlakuan ekstrak etanol daun sintrong dosis 3,3315 mg/200g BB tikus. Hasil menunjukkan penurunan suhu mulai terjadi pada menit ke-30 kemudian suhu naik kembali pada menit ke-90 dan mulai turun lagi pada menit terakhir (menit ke-120). Hal ini mungkin karena efek antipiretik sebagian kelompok perlakuan ada yang belum bekerja dan sudah bekerja atau efek pirogen dari vaksin DPT masih bekerja dominan.

Sedangkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol daun sintrong dengan dosis 6,663 mg/200g BB tikus. Efek antipiretik mulai terlihat pada menit ke-60 bertahan hingga pada menit terakhir (menit ke-120). Tetapi efeknya belum sebanding dengan kontrol positif.

Tetapi pada kelompok ekstrak dosis 13,326 mg/200g BB menunjukkan mulai efek antipiretik pada menit ke-30 bertahan hingga menit terakhir (menit ke-120) dan efeknya sebanding dengan kontrol positif (paracetamol). Hal ini dimungkinkan semakin besar dosis ekstrak etanol daun sintrong maka kemampuan menurunkan suhu badan tikus yang demam semakin besar pula. Rata-rata penurunan suhu ini disebabkan karena efek antipiretik dari ekstrak daun sintrong ini yang diduga karena adanya senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun sintrong. Kandungan flavonoid pada ekstrak etanol daun sintrong bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim COX dan lipooksigenase secara langsung yang menyebabkan penghambatan biosintesis prostaglandin serta leukotrien yang merupakan produk akhir dari jalur COX dan lipooksigenase.

Hasil penelitian Adesokan tahun 2008 membuktikan bahwa flavonoid dapat bersifat antipiretik. Selain flavonoid, efek antipiretik dari daun sintrong juga mungkin disebabkan oleh kandungan kimia lainnya. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan kimia lain yang berperan sebagai antipiretik beserta mekanisme kerjanya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Saran

Penelitian ini masih banyak kekurangan, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

Pertama, perlu dilakukan fraksinasi ekstrak untuk mengetahui aktivitas senyawa aktif dari daun sintrong yang mempunyai pengaruh dalam menghambat kenaikan kadar suhu tubuh. Kedua, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek antipiretik bagian tanaman sintrong yang lain seperti batang, dan akar.

B. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan bahwa :

Pertama, ekstrak etanol daun sintrong memiliki potensi sebagai antipiretik untuk menekan kenaikan suhu pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

Kedua, dosis efektif ekstrak etanol daun sintrong dalam menurunkan suhu tubuh adalah dosis 13,326 mg/200g BB.

DAFTAR PUSTAKA

- Adesokan AA, Yakubu MT, Owoyele BV, Ankanji MA, Soladoye AO, Lawal O. effect of administration of aqueous and ethanol extract of *enantia chlorantha* stem bark on brewer's yeast induced pyresis in rats. *African J of Biochemistry* 2008; 2(7): 165-9.
- Adjatin, A A. Dansi, E. Baddoussi, Y. L. Loko, M. Dansi, P. azokpota, F. Gbaguidi, H. Ahissou, A. Akoegniou, K. Akpagana and A. Sanni. (2013). Phytochemical screening and toxicity studies of *Crassocephalum rubens* (Juss, ex Jacq.) S. Moore and *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore consumed as vegetable in Benin. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, Vol. 2(8): 1-13.
- Amlot P. 1997. *Demam dan Berkeringat*, Dalam: Walsh, Delcan T., Kapita Selektia Penyakit dan Terapi, diterjemahkan Oleh Caroline Wijaya, 195, EGC, Jakarta
- Anonim, 1986, *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm : 2-3
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta: Universitas Indonesia. Hlm: 410-417.
- Anseloni VC, Ennis M, Lidow MS. 2003. Optimization of the mechanical nociceptive threshold testing with the randall-selitto assay. *J. Neurosci Methods*. 131: 93-97.
- Bagalkotkar G. Sagineedu, SR, Saad, M.S, dan Stanslas, J, 2006. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn, and their pharmacological properties; a review. *journal of Pharmacy and Pharmacology*. 58 (12): 1559-1570.
- Behrman, et al. 2000. *Ilmu Kesehatan Anak Nelson*. Jakarta: EGC
- Bule DE. 2014. *Uji aktifitas antiinflamasi fraksi n-heksan ekstrak etanol buah takokak (Solanum torvum Swariz) pada tikus jantan galur wistar yang iiinduksi* [Skripsi]. Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Cronquist, A. 1981. *An Intergrated System Of Clasification Of Flowering Plants*. New York: Columbia University Press.
- Dalimartha. S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid 3. Jakarta: Puspa Swara.
- Davay, Patrick. 2005. *Medicine At A Glance*. Ahli Bahasa: Rahmalia A, penerjemah; Penerbit Erlangga, Jakarta.

- [Depkes RI]. Departemen kesehatan Republik Indonesia. 1997. *Panduan Manajemen Penyuluhan Kesehatan Masyarakat Tingkat Propinsi*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Depkes RI]. Departemen kesehatan Republik Indonesia. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 1-15.
- [Depkes RI]. Departemen kesehatan Republik Indonesia 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 4-6.
- [Depkes RI]. Departemen kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. ed IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Depkes RI]. Departemen kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 3-11.
- DiPiro JT *et al.* 2008. *Pharmacotherapy: A Patophysiologic Approach*. 7th ed 989-1002. USA.
- Freddy I.W.2007.“Analgesik, antipiretik, antiInflamasi non steroid dan obat pirai”. *Farmakologi dan Terapi*. Ed 5. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hlm : 209-217.
- Ganong. W. F. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ed 22*.Jakarta: EGC.
- Gunawan. D & Mulyani S. 2004. *Ilmu Obat Alam (Farmakognosi) Jilid I*. Jakarta: Penerbit Penebar Swadaya.
- Guyton, Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 9*. Jakarta: EGC. hlm : 1141-1155.
- Grubben G. J. H, Denton O A. 2004. *Plant Resources of Tropical Africa (PROTA)*. Netherland: Wageningen. Hlm: 226-227.
- Hidayat R S, Napitupulu R M. 2015. *Kitab Tumbuhan Obat*. I. Jakarta: Agriflo. Hlm 363.
- Harbone JB. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Padmawinata K. Soediro I. penerjemah. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Hay AD, *et al.* 2009. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technology Assesment* : 13 (27): 1-11
- Jeffev A G. 1994. *Prinsip-rinsip Ilmu Penyakit Dalam Harrison*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Katzung B G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik: Prinsip Kerja Obat Antimikroba*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm. 23-4.
- Kalay S, Bodhi W, Yamlean pvy. 2014. Uji antipiretik ekstrak etanol daun prasman (*Eupatrorium triplinerve vahl.*) pada tikus jantan galur wistar (*Rattus Norvegicus L.*) yang diinduksi vaksin DPT HB. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, Unsrat. 3 (3).
- Kania, Nia. 2010. *Penatalaksanaan Demam Pada Anak*. <http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2010/02/penatalaksanaan-demam-pada-anak.pdf>. Diakses 2 Januari 2014
- Kusdianti, Nilawati, T S, Sheba L. 2008. Tumbuhan obat di legok jero situ lembang. Makalah seminar penggalang taksonomi tumbuhan. Bandung: Universitas Pendidikan Indonesia.
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. 2. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Penerjemah; Jakarta: Salemba Medika. Hlm 449-462.
- Malole MB, Pramono CSU. 1989. *Penggunaan hewan-hewan percobaan di Laboratorium*. Bogor: IPB.
- Mulyani S. 2006. *Anatomi Tumbuhan*. Yogyakarta: Kanisius. Hlm 72-73.
- Mursiti S. 2004. Identifikasi senyawa alkaloid dalam biji mahoni bebas minyak (*Swietenia macrophylla King*) dan efek biji mahoni terhadap kadar glukoso darah tikus putih (*Rattus novergicus*) [Tesis]. Yogyakarta: UGM.
- Nainggolan J. 2010. Isolasi senyawa flavonoid dari kulit buah alpukat [Skripsi]. Medan: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Sumatera Utara.
- Nelwan RHH. 2006. *Demam: Tipedan Pendekatan, Ilmu Penyakit Dalam*. I. Ed IV. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. Hlm : 407-408.
- Pramono S. 2005. *Penanganan Pasca Panen dan Pengaruhnya terhadap Efek Terapi Obat Alami*. Balai Penelitian Tanaman Rempah & Obat Bogor. 15 – 16 September 2006.
- Prastowo Eko. 2013. *Standarisasi Simplisia*. Surabaya : Universitas Airlangga.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Ed ke-2. Kosasih P. penerjemah; Bandung: Institut Teknologi Bandung. Hlm 191-193.
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Praktikum Farmakologi*. Ed IV. Fakultas Farmasi. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.

- Supriyanto, Haryadi, Rahardjo B, Marseno DW. 2006. Aktivitas antioksidan ekstrak polifenol kasar dari kakao hasil penyangraian menggunakan energy gelombang mikro. *Jurnal Industri dan Teknologi Pangan* 17(3):1-7.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia: Dari Sel Kesistem. Edi 2*. Jakarta: EGC.
- Syarifah L. 2010. Efek antipiretik ekstrak herba me niran (*Phyllanthus niruri* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Dengan Demam Yang Diinduksi Vaksin DPT. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Kedokteran. Universita Sebelas Maret.
- Sweetman S C. 2008, *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th Ed, The Pharmaceutical Press, London, p.8-10
- Tan HT, Rahardja K. 2002. *Obat-obat Penting Khasiat Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Ed V. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo. Hlm 303.
- Tumbeleka A R. Hadinegoro, S R. 2005. *Pedonam Imunisasi di Indonesia*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia.7-18.
- Tjay, Tan H, Kirana Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting*. Edisi Ke-Enam. Elex Media Komputindo; Jakarta. Hal. 159.
- Tjay, Tan Hoan dan K. Rahardja, 2007, *Obat-obat Penting*, PT Gramedia, Jakarta. Witkin LB, Huebner CF, Galdi F, Keefe E, Spitaletta P, Plumer AJ, 1961, Pharmacognosy of 2 amino-indane hydrochloride (SU 8629). A potent non-narcotic analgesic, *Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- Tortora, G J, Derrickson, B H. 2009. *Principles of Anatomy and Physiology*. Asia: Wiley
- Voigt. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Rernat Dr, Soedani NS, Penerjemah; Yogyakarta: Universitas Gajah Mada. Hlm: 564-567.
- Vogel HG. 2002. *Drug Discovery & Evaluation : Pharmacological Assays*. 2nd Edition . New York : Springer. Hlm: 669-691, 725, 751-761.
- Wijayakusuma H. 2001. *Penyembuhan dengan Bawang Putih dan Bawang Merah*. Jakarta: Penerbit Milenia Popular, Hlm : 3-19.
- Wilmana PF, Gan S. 2007. *Analgesik-antipiretik, analgesik anti-inflamasi non steroid dan obat gangguan sendi lainnya. Farmakologi dan Terapi*. Ed 5. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Hlm: 230-231, 233.

- Windono T, Soediatmoko S, Uut T, Eny E, Aniri S, Tenny IE. 2001. Uji peredaman radikal bebas terhadap 1,1-difenil-2-pikrilhidrazyl dari ekstrak kulit buah dan biji anggur (*Vitis vinera L*) Probolinggo biru dan Bali. *Artocarpus* 1:35-39
- Winter CA, Risley EA, Nuss GW. 1962. *Carragenan- induced udem in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs*. *Journal Biol Med*.
- Yumniati *et al.* 2016. Uji aktivitas ekstrak etanol daun sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) terhadap mencit jantan galur DDY. *Jurnal ilmiah*. Bandung: Universitas Islam Bandung
- Zeng Q Y, Chen. R, Darmawan. J. 2008. Rheumatic diseases in China. *Arthritis Research & Therapy* 10.

L

a

m

p

i

t

a

n

Lampiran 1. Surat keterangan Determinasi



No : 132/DET/UPT-LAB/21/III/2017
Hal : Surat Keterangan Determinasi Tumbuhan

Menerangkan bahwa :

Nama : Meilina A
NIM : 19133896 A
Fakultas : Farmasi Universitas Setia Budi

Telah mendeterminasikan tumbuhan : **Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S.**

Moore

Determinasi berdasarkan **Backer : Flora of Java.**

1b – 2b – 3b – 4b – 12b – 13b – 14b – 17b – 18b – 19b – 20b – 21b – 22b – 23a. familia 166.

Asteraceae. 1b – 3a – 4b – 5a – 6b – 15b – 16b – 19b – 20b – 21b – 22b. 87.

Crassocephalum. ***Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore**

Deskripsi :

Habitus : Terna, tegak, tinggi lk 1 m.

Akar : Tunggang.

Batang : Hijau, lunak, beralur dangkal.

Daun : Tersebar, jorong sampai bulat telur, pangkal menyempit, tepi rata atau berlekuk, menyirip, panjang 11 – 15 cm, lebar 3 – 5 cm.

Bunga : Majemuk bongkol, tersusun dalam malai terminal, bongkol hijau dengan ujung jingga coklat hingga merah bata, silindris, menggantung. Mahkota kuning dengan ujung merah kecoklatan, bertaju 5.

Pustaka : Backer C.A. & Brink R.C.B. (1965): *Flora of Java* (Spermatophytes only).
N.V.P. Noordhoff – Groningen – The Netherlands

Surakarta, 21 Maret 2017
Tm determinasi

Dra. Karimah Wirjosoendjojo, SU.

Lampiran 2. Surat Keterangan Pembelian Hewan Uji



**PEMERINTAH KOTA SURAKARTA
DINAS PERTANIAN,
KETAHANAN PANGAN DAN PERIKANAN**

JL. Yap Tjwan Bing (Jagalan) No. 26 Telp. (0271) 656816 – Fax. (0271) 656816
Website www.disperten.surakarta.co.id E-mail pertanian_ska@yahoo.co.id
SURAKARTA Kode Pos 57124

SURAT KETERANGAN KESEHATAN HEWAN

Nomor : 524.3/ 577

Yang bertandatangan di bawah ini **drh. Abdul Aziz MK**. Dokter Hewan yang berwenang di wilayah **Kota Surakarta**, menerangkan bahwa pada hari **Kamis** tanggal **02**, bulan **Maret** tahun **2017** telah memeriksa hewan di bawah ini :

NO	JENIS HEWAN	SUB SPESIES/ TRAH	JUMLAH (ekor)			UMUR (bln)	Tanda / Warna
			Jtn	Btn	Total		
1	Tikus	Wistar	30	0	30	3 - 4	Putih

Menerangkan bahwa hewan-hewan tersebut di atas : **sehat** , atau saat pemeriksaan tidak menunjukkan tanda klinis penyakit hewan menular.

KETERANGAN :

Nama pemilik/pengirim : Sdr. Yulianto Ratno Saputro
No KTP/SIM pemilik/pengirim : 3372053007720003
No telp. Pemilik/pengirim : 082133998945
Alamat pemilik/pengirim : Pasar Burung Depok Manahan Surakarta.
Daerah asal hewan : Pasar Burung Depok Manahan Surakarta
Daerah tujuan : Surakarta.
Nama dan alamat Penerima : Sdr. Mellina Andriyani, Universitas Setia Budi Surakarta
Rencana dikirim : Sabtu, 4 Maret 2017
Kendaraan : Mobil.

Setelah sampai di daerah tujuan segera melaporkan ke dinas yang membidangi fungsi peternakan dan kesehatan hewan.

Surakarta, 02 Maret 2017

Mengetahui
a.n. KEPALA DINAS PERTANIAN,
KETAHANAN PANGAN DAN PERIKANAN
KOTA SURAKARTA
Sekretaris

Drs. DJOKO WASKITO RAHARJO, MM
Pembina Tingkat I
NIP. 19620822 1989031009

Dokter Hewan Berwenang,

drh. ABDUL AZIZ MK
NIP. 198102428 200501 1 006

Tembusan Yth. :

1. Walikota Surakarta (sebagai laporan);
2. Kepala Dinas Peternakan dan Kesehatan Hewan Provinsi Jawa Tengah;
3. Kepala Balai Karantina Pertanian Surakarta.
4. Arsip

Lampiran 3. Tanda bukti penerimaan zat aktif paracetamol



PT.DEXA MEDICA
Jl. Jendral Bambang Utuyo 138 Palembang
Tel.62-711-711390 Fax.62-711-713242

TANDA TERIMA

No : 020/TT/PGA/III/2017
Palembang, 17 Februari 2017

Yth.
Universitas Setia Budi
Fakultas Farmasi
Jl. Letjen. Sutuyo Mojosongo – Solo 57127
Attn. Sdri. Meilina Andriyani (NIM : 19133896A)

Mohon dapat diterima :

- 10 Gram Paracetamol

Keterangan : Sumbangan untuk penelitian tugas akhir mahasiswa Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Demikianlah, surat ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.
Terima kasih atas perhatian dan kerjasamanya.

Yang menyerahkan,

Muslim Kurniadi
GA Officer

Yang menerima,

(Meilina Andriyani)

Note : Mohon difax kembali ke 0711-713242 / Muslim Kurniadi
atau email ke reni.apsa@dexa-medica.com

Lampiran 4. Gambar Tanaman Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore)



Tanaman sintrong

Lampiran 5. Serbuk sintrong dan paracetamol**Serbuk sintrong****Paracetamol**

Lampiran 6. Alat *moisture balance* dan pembuatan serbuk



Moisture balance



Ayakan



Blender



Penggilingan

Lampiran 7. Alat Pembuat ekstrak



Botol maserasi



Evaporator

Lampiran 8. Ekstrak etanol daun sintrong dan vaksin DPT HB-Hib

Ekstrak etanol daun sintrong



Vaksin DPT HB-Hib

Lampiran 9. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak daun sintrong

A. Hasil identifikasi serbuk daun sintrong



Uji serbuk flavonoid



Uji serbuk tannin



Uji serbuk saponin



Uji serbuk steroid

B. Hasil identifikasi ekstrak daun sintrong

Uji ekstrak flavonoid



Uji ekstrak saponin



Uji ekstrak tanin



Uji ekstrak steroid

Lampiran 10. Hewan uji dan pengukuran suhu



Pengoralan tikus



Pengukuran suhu tubuh

**Lampiran 11. Perhitungan rendemen hasil pembuatan serbuk daun sintrong
(*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore)**

Berat basah (gram)	Berat kering (gram)	Prosentase (% b/b)
19900	1780	8.94 %

$$\begin{aligned}\text{Rendemen} &= \frac{\text{bobot kering (gram)}}{\text{bobot basah (gram)}} \times 100\% \\ &= \frac{1780 \text{ gram}}{19900 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 8.94 \% \text{ b/b}\end{aligned}$$

Lampiran 12. Perhitungan penetapan susut pengeringan serbuk daun sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth) S. Moore)

Simplisia	Penimbangan	Susut pengeringan (%)
Daun sintrong	2,0 gram	4
	2,0 gram	3.5
	2,0 gram	3.5
Rata-rata		11

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata penetapan susut pengeringan serbuk daun sintrong} &= \frac{4\% + 3.5\% + 3.5\%}{3} \\ &= 3.67\% < 10\% \end{aligned}$$

Lampiran 13. Perhitungan rendemen hasil pembuatan ekstrak etanol daun sintrong (*Crassochepalum crepidioides* (Benth.) S. Moore)

Bobot serbuk (gram)	Bobot ekstrak (gram)	Rendemen (% b/b)
1000	153,6	15,3

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak (gram)}}{\text{bobot serbuk (gram)}} \times 100\%$$

$$= \frac{153.6 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 15.3 \%$$

Lampiran 14. Pembuatan larutan stock CMC

Suspensi CMC 0,1% = 0,1 gram / 100 ml

= 100 mg / 100 ml

Ditimbang 100 mg CMC dilarutkan dengan air suling sampai 100 ml

Lampiran 15. Penentuan dosis sediaan untuk obat paracetamol

Dosis terapi paracetamol pada manusia adalah 1500-2000 mg diminum tiga sampai empat kali sehari

Dosis terapi minimal : 2000 mg/4 = 500 mg

Dosis terapi maksimal : 4000 mg/4 = 1000 mg

Kapasitas lambung tikus = 2ml/100 gram BB

Konversi dosis manusia (70kg) ke tikus (200gram) = 0,018

Dosis pada tikus = dosis terapi manusia x 0,018

= 500 mg x 0,018

= 9 mg/200 gram BB

CMC 1 % = 1 gram/100 ml

= 1000 mg/100ml

= 100 mg/10 ml

Jadi untuk membuat larutan paracetamol di ambil sejumlah 9 mg kemudian dilarutkan dalam suspensi CMC Na 1 % sampai volume 100 ml, dan selanjutnya digunakan sebagai larutan stock.

Lampiran 16. Perhitungan dosis sediaan

A. Perhitungan dosis ekstrak etanol daun sintrong

1. Berat daun basah : 19.9 kg
2. Berat daun kering : 1.78 kg
3. Berat serbuk : 1.5 kg → maserasi 1 kg
4. Berat ekstrak : 153.6 gram
5. Berat 7 helai daun basah : 24.72 gram
6. Berat 7 helai daun kering : 2.41 gram

❖ Dosis ekstrak daun sintrong

Berat 7 helai daun kering x ekstrak kental

Berat serbuk

$$= \frac{2.41 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 153.6 \text{ gram}$$

$$= 0.370 \text{ gram/manusia}$$

❖ Dosis konversi ke tikus

$$0.370 \text{ gram} \times 0.018 = 6.663 \times 10^{-3} \text{ gram}$$

$$= 6.663 \text{ mg} / 200 \text{ gram}$$

❖ Variasi dosis orientasi

- I : 3.3315 mg / 200 gram BB tikus
- II : 6.663 mg / 200 gram BB tikus
- III : 13.326 mg / 200 gram BB tikus

❖ Larutan stok daun sintrong

Larutan stok 1% → 1 gram / 100 ml

→ 10 mg / ml

❖ Dosis sintrong (3.3315 mg/200 gram BB tikus)

1. Dosis untuk tikus 200 gram = 3.3315 mg

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus 163 gram} &= \frac{163 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 3.3315 \text{ mg} \\ &= 2.715 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Volume oral} &= \frac{2.715}{200 \text{ gram}} \times 1 \text{ ml} = 0.27 \text{ ml} \end{aligned}$$

2. Dosis untuk tikus 195 gram = $\frac{195 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 3.3315 \text{ mg}$
= 3.248 mg

$$\begin{aligned} \text{Volume oral} &= \frac{3.248 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.32 \text{ ml} \end{aligned}$$

❖ Dosis sintrong (6.663 mg / 200 gram BB tikus)

1. Dosis untuk tikus 193 gram = $\frac{193 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 6.663 \text{ mg}$
= 6.429 mg

$$\begin{aligned} \text{Volume oral} &= \frac{6.429 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.64 \text{ ml} \end{aligned}$$

2. Dosis untuk tikus 171 gram = $\frac{171 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 6.663 \text{ mg}$
= 5.697 mg

$$\text{Volume oral} = \frac{5.697 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.57 \text{ ml}$$

❖ Dosis sintrong (13.326 mg / 200 gram BB tikus)

$$1. \text{ Dosis untuk tikus } 187 \text{ gram} = \frac{187 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 13.326 \text{ mg} \\ = 12.459 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{12.459 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1.25 \text{ ml}$$

$$2. \text{ Dosis untuk tikus } 173 \text{ gram} = \frac{173 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 13.326 \text{ mg} \\ = 11.527 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{11.527 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1.15 \text{ ml}$$

❖ Larutan stok CMC 1% = 1 gram / 100 ml
= 10 mg / ml

$$\text{Volume yang dioral} = 2 \text{ ml / tikus}$$

❖ Dosis PCT untuk manusia = 500 mg / manusia

$$\text{Konversi dosis ke tikus} = 500 \text{ mg} \times 0.018 \\ = 9 \text{ mg / 200 gr BB tikus}$$

Larutan stok PTC 1% = 1 gram / 100 ml
= 10 mg / ml

$$1. \text{ Dosis untuk tikus } 187 \text{ gram} = \frac{187 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 9 \text{ mg} = 4.208 \text{ mg}$$

$$\text{Volume yang dioral} = \frac{4.208 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.42 \text{ ml}$$

$$2. \text{ Dosis untuk tikus } 196 \text{ gram} = \frac{196 \text{ gram}}{200} \times 9 \text{ mg} = 4.41 \text{ mg}$$

$$\text{Volume yang dioral} = \frac{4.41 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.441 \text{ ml}$$

❖ Dosis sintrong (3.3315 mg / 200 gram BB tikus)

$$1. \text{ Dosis untuk tikus } 200 \text{ gram} = 3.3315 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus } 176 \text{ gram} &= \frac{176 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 3.3315 \text{ mg} \\ &= 2.932 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{2.932 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.293 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned} 2. \text{ Dosis untuk tikus } 179 \text{ gram} &= \frac{179 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 3.3315 \text{ mg} \\ &= 2.982 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{2.982 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.298 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned} 3. \text{ Dosis untuk tikus } 182 \text{ gram} &= \frac{182 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 3.3315 \text{ mg} \\ &= 3.032 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{3.032 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.303 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned} 4. \text{ Dosis untuk tikus } 183 \text{ gram} &= \frac{183 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 3.3315 \text{ mg} \\ &= 3.048 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{3.048 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.304 \text{ ml}$$

❖ Dosis sintrong (6.663 mg / 200 gram BB tikus)

$$1. \text{ Dosis untuk tikus } 183 \text{ gram} = \frac{183 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 6.663 \text{ mg}$$

$$= 6.097 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6.097 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.609 \text{ ml}$$

$$2. \text{ Dosis untuk tikus } 185 \text{ gram} = \frac{185 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 6.663 \text{ mg}$$

$$= 6.163 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6.163 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.616 \text{ ml}$$

$$3. \text{ Dosis untuk tikus } 187 \text{ gram} = \frac{187 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 6.663 \text{ mg}$$

$$= 6.230 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6.230 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.630 \text{ ml}$$

$$4. \text{ Dosis untuk tikus } 186 \text{ gram} = \frac{186 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 6.663 \text{ mg}$$

$$= 6.197 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6.197 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.619 \text{ ml}$$

❖ Dosis sintrong (13.326 mg / 200 gram BB tikus)

$$1. \text{ Dosis untuk tikus } 189 \text{ gram} = \frac{189 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 13.326 \text{ mg}$$

$$= 12.593 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{12.593 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1.259 \text{ ml}$$

$$2. \text{ Dosis untuk tikus } 187 \text{ gram} = \frac{187 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 13.326 \text{ mg}$$

$$= 12.460 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{12.460 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1.246 \text{ ml}$$

$$3. \text{ Dosis untuk tikus } 185 \text{ gram} = \frac{185 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 13.326 \text{ mg}$$

$$= 12.327 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{12.327 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1.233 \text{ ml}$$

$$4. \text{ Dosis untuk tikus } 184 \text{ gram} = \frac{184 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 13.326 \text{ mg}$$

$$= 12.260 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{12.260 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 1.226 \text{ ml}$$

❖ Dosis PCT untuk manusia = 500 mg / manusia

$$\text{Konversi dosis ke tikus} = 500 \text{ mg} \times 0.018$$

$$= 9 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB tikus}$$

$$\text{Larutan stok PTC 1\%} = 1 \text{ gram} / 100 \text{ ml}$$

$$= 10 \text{ mg} / \text{ml}$$

$$1. \text{ Dosis untuk tikus } 186 \text{ gram} = \frac{186 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 9 \text{ mg} = 8.37 \text{ mg}$$

$$\text{Volume yang dioral} = \frac{8.37 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.837 \text{ ml}$$

$$2. \text{ Dosis untuk tikus } 191 \text{ gram} = \frac{191 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 9 \text{ mg} = 8.595 \text{ mg}$$

$$\text{Volume yang dioral} = \frac{8.595 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.859 \text{ ml}$$

$$3. \text{ Dosis untuk tikus } 188 \text{ gram} = \frac{188 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 9 \text{ mg} = 8.46 \text{ mg}$$

$$\text{Volume yang dioral} = \frac{8.46 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.846 \text{ ml}$$

$$4. \text{ Dosis untuk tikus } 185 \text{ gram} = \frac{185 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 9 \text{ mg} = 8.325 \text{ mg}$$

$$\text{Volume yang dioral} = \frac{8.325 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0.833 \text{ ml}$$

Melarutkan CMC 0,1% dengan air suling ad 100 ml, kemudian menimbang ekstrak sintrong 100 gram di larutkan dengan larutan CMC sedikit demi sedikit dan setelah larut masukkan dalam labu takar 100 ml sampai tanda batas.

Lampiran 17. Hasil pengukuran penurunan kadar suhu tikus

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
ekstrak D1	36,70	37,8	37,8	37,7	37,9	37,9
	36,40	37,3	37,2	37,3	37,2	37,2
	36,40	37,6	37,6	37,5	37,5	37,4
	36,20	37,4	37,3	37,2	37,1	37,1
	36,60	37,7	37,5	37,3	37,3	37,4
	35,90	37,7	37,2	37,2	37,4	37,3
ekstrak D2	36,8	38,1	37,8	37,6	37,5	37,4
	37,2	37,7	37,6	37,2	37,1	37,0
	36,7	37,9	37,8	37,6	37,6	37,5
	37,1	37,8	37,5	37,5	37,4	37,3
	36,1	37,8	37,6	37,4	37,4	37,3
	36,4	38,1	37,8	37,7	37,7	37,6
ekstrak D3	36,1	37,8	37,5	36,9	36,4	35,8
	36,6	38,1	37,1	36,7	36,9	36,8
	36,4	37,9	37,6	36,9	36,7	36,5
	36,5	38,1	37,5	37,1	36,9	36,7
	36,8	37,9	37,9	37,5	36,9	35,7
	36,9	38,2	37,8	37,6	36,8	35,9
Paracetamol	35,7	37,4	36,5	37,5	35,5	35,6
	36,8	38,3	37,8	36,9	36,8	35,9
	36,9	37,8	37,2	36,9	36,8	35,7
	36,6	38,1	37,7	37,4	37,3	36,8
	36,2	37,8	37,5	36,4	36,3	35,5
	36,7	37,7	36,2	36,1	35,8	35,7
CMC Na	36,9	37,9	37,9	37,9	38,5	38,5
	36,5	38,4	38,6	38,8	38,8	38,7
	36,4	37,5	37,5	37,9	38,1	38,3
	36,7	38,2	38,3	38,3	38,4	38,6
	36,8	37,8	37,8	38,1	38,1	38,0
	36,3	37,6	37,3	37,9	37,9	37,9

Lampiran 18. Hasil SPSS

Delta T1

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
t1	D1	,247	6	,200 [*]	,933	6	,600
	D2	,225	6	,200 [*]	,876	6	,252
	D3	,241	6	,200 [*]	,913	6	,456
	Pct	,230	6	,200 [*]	,964	6	,854
	Cmc	,167	6	,200 [*]	,952	6	,759

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

t1			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,208	4	25	,332

ANOVA

t1					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,098	4	,275	4,262	,009
Within Groups	1,610	25	,064		
Total	2,708	29			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: T1

Tukey HSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
D1	D2	-,10000	,11804	,913	-,4467	,2467
	D3	-,28333	,11804	,148	-,6300	,0633
	Pct	-,21667	,11804	,377	-,5633	,1300
	Cmc	,18333	,11804	,539	-,1633	,5300
D2	D1	,10000	,11804	,913	-,2467	,4467
	D3	-,18333	,11804	,539	-,5300	,1633
	Pct	-,11667	,11804	,858	-,4633	,2300
	Cmc	,28333	,11804	,148	-,0633	,6300
D3	D1	,28333	,11804	,148	-,1300	,6300
	D2	,18333	,11804	,539	-,1633	,5300
	Pct	,06667	,11804	,979	-,2800	,4133
	Cmc	,46667	,11804	,005	,1200	,8133
pct	D1	,21667	,11804	,377	-,1300	,5633
	D2	-,11667	,11804	,858	-,2300	,4633
	D3	-,06667	,11804	,979	-,4133	,2800
	Cmc	-,40000	,11804	,018	-,0533	,7467
cmc	D1	-,18333	,11804	,539	-,5300	,1633
	D2	-,28333	,11804	,148	-,6300	,0633
	D3	-,46667	,11804	,005	-,8133	-,1200
	Pct	-,40000	,11804	,018	-,7467	-,0533

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Delta_T1Tukey HSD^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
CMC Na	6	-.0500	
Ekstrak Dosis 1	6	.1333	.1333
Ekstrak Dosis 2	6	.2333	.2333
Paracetamol	6		.3500
Ekstrak Dosis 3	6		.4167
Sig.		.148	.148

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

DELTA T2**Tests of Normality**

	kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
penurunan delta T2	D1	,401	6	,003	,770	6	,031
	D2	,202	6	,200 ⁺	,853	6	,167
	D3	,202	6	,200 ⁺	,960	6	,817
	Pct	,246	6	,200 ⁺	,895	6	,343
	Cmc	,286	6	,136	,863	6	,201

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

penurunan delta 2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,378	4	25	,003

Kruskal-Wallis Test**Ranks**

	kelompok	N	Mean Rank
penurunan delta T2	D1	6	10,17
	D2	6	17,00
	D3	6	23,42
	Pct	6	22,92
	Cmc	6	4,00
	Total	30	

Test Statistics^{a,b}

	penurunan delta T2
Chi-Square	21,862
df	4
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D1	6	3,50	21,00
	D2	6	9,50	57,00
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,950
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D1	6	3,50	21,00
	D3	6	9,50	57,00
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,939
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D1	6	4,42	26,50
	Pct	6	8,58	51,50
	Total	12		

Test Statistics ^a	
	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	5,500
Wilcoxon W	26,500
Z	-2,045
Asymp. Sig. (2-tailed)	,041
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,041 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D1	6	9,25	55,50
	Cmc	6	3,75	22,50
	Total	12		

Test Statistics ^a	
	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	1,500
Wilcoxon W	22,500
Z	-2,704
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,004 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D2	6	4,00	24,00
	D3	6	9,00	54,00
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	24,000
Z	-2,432
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,015 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D2	6	4,50	27,00
	Pct	6	8,50	51,00
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	6,000
Wilcoxon W	27,000
Z	-1,935
Asymp. Sig. (2-tailed)	,053
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,065 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D2	6	9,50	57,00
	Cmc	6	3,50	21,00
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,908
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D3	6	5,92	35,50
	pct	6	7,08	42,50
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	14,500
Wilcoxon W	35,500
Z	-,566
Asymp. Sig. (2-tailed)	,571
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,589 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	D3	6	9,50	57,00
	cmc	6	3,50	21,00
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,898
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
penurunan delta T2	pct	6	9,25	55,50
	cmc	6	3,75	22,50
	Total	12		

Test Statistics^a

	penurunan delta T2
Mann-Whitney U	1,500
Wilcoxon W	22,500
Z	-2,661
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,004 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Delta T3

Tests of Normality

	kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
penurunan delta T3	D1	,195	6	,200 [~]	,861	6	,191
	D2	,325	6	,047	,827	6	,101
	D3	,254	6	,200 [~]	,866	6	,212
	pct	,225	6	,200 [~]	,892	6	,327
	cmc	,225	6	,200 [~]	,876	6	,252

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

penurunan delta T3

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,667	4	25	,006

ANOVA

penurunan delta T3

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14,458	4	3,615	62,034	,000
Within Groups	1,457	25	,058		
Total	15,915	29			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: penurunan delta T3

Games-Howell

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
D1	D2	-,40000*	,07528	,003	-,6484	-,1516
	D3	-1,18333*	,08333	,000	-1,4580	-,9087
	Pct	-1,38333*	,19394	,002	-2,1144	-,6522
	Cmc	,45000*	,08851	,004	,1566	,7434
D2	D1	,40000*	,07528	,003	,1516	,6484
	D3	-,78333*	,07923	,000	-1,0462	-,5205
	Pct	-,98333*	,19221	,014	-1,7161	-,2506
	Cmc	,85000*	,08466	,000	,5664	1,1336
D3	D1	1,18333*	,08333	,000	,9087	1,4580
	D2	,78333*	,07923	,000	,5205	1,0462
	Pct	-,20000	,19551	,837	-,9300	,5300
	Cmc	1,63333*	,09189	,000	1,3303	1,9364
Pct	D1	1,38333*	,19394	,002	,6522	2,1144
	D2	,98333*	,19221	,014	,2506	1,7161
	D3	,20000	,19551	,837	-,5300	,9300
	Cmc	1,83333*	,19777	,000	1,1042	2,5624
Cmc	D1	-,45000*	,08851	,004	-,7434	-,1566
	D2	-,85000*	,08466	,000	-1,1336	-,5664
	D3	-1,63333*	,09189	,000	-1,9364	-1,3303
	Pct	-1,83333*	,19777	,000	-2,5624	-1,1042

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Delta T4**Tests of Normality**

	kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
penurunan delta T4	D1	,209	6	,200*	,907	6	,415
	D2	,325	6	,047	,827	6	,101
	D3	,292	6	,119	,836	6	,121
	pct	,183	6	,200*	,930	6	,584
	cmc	,226	6	,200*	,905	6	,404

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

penurunan delta T4

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,847	4	25	,002

ANOVA

penurunan delta T4

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	26,731	4	6,683	75,826	,000
Within Groups	2,203	25	,088		
Total	28,935	29			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: penurunan delta T4

Games-Howell

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
D1	D2	-,48333	,07032	,000	-,7148	-,2519
	D3	-1,70000	,19032	,001	-2,4257	-,9743
	Pct	-1,91667	,16948	,000	-2,5552	-1,2782
	Cmc	,50000	,10435	,010	,1357	,8643
D2	D1	,48333	,07032	,000	,2519	,7148
	D3	-1,21667	,19047	,005	-1,9422	-,4912
	Pct	-1,43333	,16964	,001	-2,0717	-,7950
	Cmc	,98333	,10462	,000	,6187	1,3480
D3	D1	1,70000	,19032	,001	,9743	2,4257
	D2	1,21667	,19047	,005	,4912	1,9422
	Pct	-,21667	,24506	,896	-1,0256	,5923
	Cmc	2,20000	,20548	,000	1,4746	2,9254
pct	D1	1,91667	,16948	,000	1,2782	2,5552
	D2	1,43333	,16964	,001	,7950	2,0717
	D3	,21667	,24506	,896	-,5923	1,0256
	Cmc	2,41667	,18634	,000	1,7712	3,0622
cmc	D1	-,50000	,10435	,010	-,8643	-,1357
	D2	-,98333	,10462	,000	-1,3480	-,6187
	D3	-2,20000	,20548	,000	-2,9254	-1,4746
	Pct	-2,41667	,18634	,000	-3,0622	-1,7712

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.