

**AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK RIMPANG BENGLE
(*Zingiber purpureum* Roxb) PADA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIINDUKSI VAKSIN DTP-HB-Hib**



Oleh :

**Indri Kurniawati
20144053A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK RIMPANG BENGLE
(*Zingiber purpureum* Roxb) PADA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIINDUKSI VAKSIN DTP-HB-Hib**

SKRIPSI



*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1-Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Indri Kurniawati
20144053A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK RIMPANG BENGLA (*Zingiber purpureum* Roxb) PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI VAKSIN DTP-HB-Hib

Oleh :

Nama : Indri Kurniawati

NIM : 20144053A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi Fakultas Farmasi Universitas
Setia Budi

Pada tanggal : 7 Maret 2018

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



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

Pembimbing Utama

Dwi Ningsih, M.Farm., Apt

Pembimbing Pendamping,

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

1. Dr. Gunawan Pamudji, M. Si., Apt
2. Dr. Jason Merari P., MM., M. Si., Apt
3. Reslely Harjanti, M. Sc., Apt
4. Dwi Ningsih, M. Farm., Apt

HALAMAN PERSEMBAHAN

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

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

(QS. Al Insyirah 5-6)

Bismillah dengan mengucapkan syukur alhamdulillah kepada Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW

Skripsi ini ku persembahkan untuk :

Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW

Kedua orang tua Bapak Ahmad Yasir dan ibu Umi Fatonah yang selalu memberikan doa yang tiada pernah henti dan dukungan secara moril maupun material.

Adik ku tersayang Nova Fitria Ningsih, Kakek dan nenek ku yang selalu memberikan semangat dan dukungan

Terimakasih untuk teman-temanku Mega, Rani, Lona, Jesika, Fatimah, Sari, Wiwin, Mia, Iyem, Risky, Yeti, Ghoni, Tiwi, Nopi yang selalu memberiku semangat, dukungan dan bantuan, serta teman-teman teori 1 angkatan 2014 terimakasih untuk persaudaraan ini.

Terimakasih kepada almamater ku yang ku banggakan, Universitas Setia Budi Surakarta

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak dapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya yang penulis 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 tulis ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 7 Maret 2018

Penyusun



Indri Kurniawati

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas semua rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK RIMPANG BENGLA (*Zingiber purpureum* Roxb) PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI VAKSIN DTP-HB-Hib** yang digunakan dalam memenuhi prasyarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Universitas Setia Budi Surakarta.

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

1. Allah SWT atas segala nikmat dan anugerah yang telah diberikan
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R. A Oetari, SU., MM., MSc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dwi Ningsih, M. Farm., Apt. selaku Pembimbing Utama yang telah meluangkan waktunya guna memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan skripsi dengan penuh kesabaran.
5. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt. selaku Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktunya guna memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan skripsi dengan penuh kesabaran.
6. Meta Kartka Untari, M.Sc., Apt selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama ini.
7. Tim penguji Dr. Gunawan Pamudji, M.Si., Apt, Dr. Jason Merari P., MM., M. Si., Apt, Reslely Harjanti, M. Sc., Apt, dan Yane Dila Keswara, M. Sc., Apt yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
8. Segenap dosen, karyawan, staff Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah banyak membantu demi kelancaran dan selesainya skripsi ini.

9. Keluargaku Bapak, Ibu, Adik ku, Nenek, Kakek, Tante dan Om terimakasih telah memberikan semangat dan dorongan baik secara materi, moril dan spiritual kepada penulis selama perkuliahaan, serta penyusunan skripsi hingga selesai studi S1 Farmasi.
10. Untuk adik-adik ku tersayang Defany, Tini, Puji, Fitri, Mery terimakasih atas bantuan dan dukungannya.
11. Untuk kakak-kakak ku tersayang Aprillina Rusdianawati, S.Farm.,Apt, Meilina Andriyani, S.Farm,
12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam menyusun skripsi ini, bahkan masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, 7 Maret 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
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	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Kegunaan Penelitian	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 6
A. Tanaman Bengle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb).....	6
1. Sistematika tanaman.....	6
2. Nama lain	6
3. Deskripsi tumbuhan.....	7
4. Manfaat tanaman bengle	7
5. Kandungan bengle	7
5.1 Flavonoid.	7
5.2 Saponin.	7
5.3 Tanin.	7
5.4 Minyak Atsiri.....	7
5.5 Alkaloid.....	8
5.7 Triterpenoid & Steroid.....	8
B. Demam	8
1. Definisi	8
1.1 Demam septik.	9
1.2 Demam remiten.....	9

1.3	Demam intermiten.	9
1.4	Demam kontinyu.	9
1.5	Demam siklik.	9
2.	Penyebab demam.	9
3.	Patofisiologi demam.	10
4.	Pengobatan Demam dengan Antipiretik	12
4.1	Paracetamol.	12
4.2	Ibuprofen.	13
4.3	Aspirin.	14
C.	Metode Uji Antipiretik	15
1.	Vaksin DTP-HB-Hib	15
2.	Pepton.	16
3.	Induksi Ragi Brewel.	16
4.	Induksi Lipopolisakarida	17
D.	Simplisia	17
1.	Definisi Simplisia	17
1.1	Simplisia nabati.	18
1.2	Simplisia hewani.	18
1.3	Simplisia mineral.	18
2.	Cara pengumpulan simplisia	18
2.1	Pengumpulan bahan baku.	19
2.2	Sortasi basah.	19
2.3	Pencucian.	19
2.4	Perajangan.	19
2.5	Pengeringan.	19
2.6	Sortasi kering.	20
2.7	Pengepakan dan penyimpanan.	20
E.	Ekstraksi	20
1.	Metode Ekstraksi Dingin	21
1.1	Maserasi.	21
1.2	Perkolasi.	21
2.	Metode Ekstaksi Panas	22
2.1	Refluks.	22
2.2	Sokletasi.	22
2.3	Infusa.	22
3.	Pelarut.	23
3.1	Etanol.	23
3.2	<i>n</i> -Heksan.	24
3.3	Etil asetat.	24
3.4	Air.	24
3.5	Metanol.	24
F.	Hewan Percobaan	24
1.	Taksonomi	25
2.	Karakteristik Hewan Uji.	25
3.	Biologi tikus	26
4.	Teknik pengambilan dan pemegangan tikus	26

5. Mengorbankan tikus	26
G. Landasan Teori	27
H. Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN	31
A. Sample dan Populasi.....	31
B. Variabel Penelitian	31
1. Identifikasi variabel utama	31
2. Klasifikasi variabel utama	31
3. Definisi operasional variabel utama	32
C. Alat dan Bahan	32
1. Alat	32
2. Bahan.....	33
2.1 Bahan sample.....	33
2.2 Bahan kimia.	33
2.3 Hewan uji.	33
D. Jalannya Penelitian	33
1. Determinasi tanaman	33
2. Pengambilan bahan.....	33
3. Pembuatan serbuk rimpang bengle.....	33
4. Pembuatan ekstrak serbuk rimpang bengle	34
5. Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle	34
6. Penetapan kadar air	35
7. Uji bebas etanol	35
8. Identifikasi kandungan kimia ekstrak rimpang bengle.....	35
8.1 Uji flavonoid.	35
8.2 Uji saponin.	36
8.3 Uji tanin.	36
8.4 Minyak atsiri.	36
8.5 Alkaloid.....	36
8.6 Triterpenoid & Steroid.....	36
9. Pembuatan larutan dan penetapan dosis	36
9.1 Larutan CMC Na 1 %.	36
9.2 Pembuatan suspensi paracetamol 1 %.	37
9.3 Pembuatan sediaan uji.....	37
9.4 Penetapan dosis paracetamol.	37
9.5 Penetapan dosis ekstrak.	37
10. Prosedur pengujian efek antipiretik.....	37
E. Analisis Data	39
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
A. Hasil Identifikasi Tanaman Rimpang Bengle.....	40
1. Determinasi tanaman rimpang bengle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb).....	40
2. Pengumpulan dan pengeringan rimpang bengle	40

3.	Hasil pembuatan serbuk rimpang bengle	41
B.	Ekstraksi	41
1.	Hasil pembuatan ekstrak etanol rimpang bengle.....	41
2.	Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rim pang bengle	42
3.	Hasil pengujian kadar air.....	42
4.	Hasil uji bebas etanol	43
5.	Hasil identifikasi kandungan ekstrak dan serbuk rimpang bengle	43
C.	Hasil uji Efek Antipiretik	44
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	50
A.	Kesimpulan.....	50
B.	Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	59

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1.	Rimpang Bengle (<i>Zingiber purpureum Roxb</i>) (Sumber Pribadi)	6
Gambar 2.	Patofisiologi demam dan antipiretik	11
Gambar 3.	Cara Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Bengle	34
Gambar 4.	Cara kerja uji antipiretik	38
Gambar 5.	Grafik rata-rata suhu rektal tikus	45
Gambar 6.	Mekanisme senyawa sebagai antipiretik (Ernawati 2010)	49

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	Perhitungan rendemen simplisia rimpang bengle	40
Tabel 2.	Perhitungan rendemen serbuk rimpang bengle	41
Tabel 3.	Rendemen ekstrak etanol rimpang bengle	41
Tabel 4.	Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle	42
Tabel 5.	Hasil penetapam kadar air serbuk rimpang bengle	42
Tabel 6.	Hasil uji bebas etanol ekstrak rimpang bengle.....	43
Tabel 7.	Hasil identifikasi kandungan senyawa ekstrak dan serbuk rimpang bengle	43
Tabel 8.	Rata-rata suhu rektal tikus	45
Tabel 9.	Hasil perhitungan rata-rata AUC.....	47
Tabel 10.	Hasil rata-rata persentase daya antipiretik tiap kelompok	47

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Surat keterangan hasil determinasi rimpang bengle	60
Lampiran 2.	Surat bahan baku vaksin DTP-HB-Hib	61
Lampiran 3.	Surat bukti pembelian hewan uji	62
Lampiran 4.	Gambar alat dan bahan	63
Lampiran 5.	Perhitungan rendemen rimpang bengle	67
Lampiran 6.	Perhitungan kadar air serbuk rimpang bengle	68
Lampiran 7.	Hasil identifikasi pada ekstrak rimpang bengle.....	69
Lampiran 8.	Hasil identifikasi pada serbuk rimpang bengle	70
Lampiran 9.	Perhitungan dosis dan penimbangan larutan stok	71
Lampiran 10.	Foto perlakuan hewan uji	75
Lampiran 11.	Foto hasil uji bebas etanol	76
Lampiran 12.	Hasil pengukuran penurunan kadar suhu tikus.....	77
Lampiran 13.	Perhitungan AUC	78
Lampiran 14.	Perhitungan % Daya Antipiretik (DAP).....	79
Lampiran 15.	Rata-rata AUC daya antipiretik	80
Lampiran 16.	Hasil uji statistik data rata-rata AUC	81

INTISARI

KURNIAWATI I, 2018, AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK RIMPANG BENGLE (*Zingiber purpureum* Roxb) PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI DENGAN VAKSIN DTP-HB-Hib, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Rimpang Bengle (*Zingiber purpureum* Roxb) secara empiris berkhasiat sebagai pengobatan demam. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk membuktikan efek antipiretik ekstrak etanol rimpang bengle terhadap tikus putih jantan yang diinduksi dengan vaksin DTP-HB-Hib.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu, kontrol negatif (CMC Na dosis 5 ml/kg BB), kontrol positif (Paracetamol 45 mg/kg BB) dan kelompok perlakuan ekstrak etanol rimpang bengle (dosis 37,5 mg, 75 mg, dan 150 mg/kg BB). Tikus diinduksi demam dengan menggunakan vaksin DTP-HB-Hib dosis 1 ml/kg BB secara intramuskular. Suhu tubuh diukur dengan menggunakan termometer digital melalui rektal, suhu diukur setiap 30 menit selama 120 menit setelah pemberian peroral, kemudian diperoleh data T_0 , T_{demam} dan pengukuran suhu tubuh tiap waktu. Data tersebut kemudian digunakan untuk menghitung AUC dan data perhitungan rata-rata AUC dianalisis dengan uji *Shapiro wilk* dan uji *One way Anova*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kandungan kimia yang ada di dalam ekstrak etanol rimpang bengle yang memiliki efek antipiretik yaitu senyawa flavonoid golongan (flavonol dan auron), minyak atsiri, alkaloid, tanin, triterpenoid, dan saponin. Hasil pengukuran penurunan suhu tubuh menunjukkan ekstrak etanol rimpang bengle memiliki efek antipiretik yang paling efektif yaitu dosis 150 mg/kg BB dibandingkan dengan kontrol negatif CMC Na.

Kata kunci: Antipiretik, *Zingiber pupureum* Roxb, Vaksin DTP-HB-Hib

ABSTRACT

KURNIAWATI I, 2018, ANTIPYRETIC ACTIVITY OF EXTRACT RHIZOME BENGLE (*Zingiber purpureum* Roxb) ON WHITE MALE RATS THAT INDUCED BY DTP-HB-Hib VACCINE, ESSAY, PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Rhizome Bengle (*Zingiber purpureum* Roxb) empirically efficacious as treatment for fever. The purpose of this study is to prove antipyretic effect of ethanol extract of rhizome Bengle against white male rats induced with DTP-HB-Hib vaccine.

This research used 25 white male rats which is divided into 5 groups of negative control (CMC Na dose of 5 ml / kg), positive control (Paracetamol 45 mg / kg) and the group of ethanol extract of rhizome Bengle (doses of 37, 5 mg, 75 mg, and 150 mg / kg). Fever of rats induced by using DTP-HB-Hib vaccine with dose 1 ml / kg intramuscularly. The body temperature is measured using a digital rectal thermometer, the temperature was measured every 30 minutes to 120 minutes after oral administration, and the data obtained T_0 , T_{demam} and body temperature measurements every time. The data is used to calculate AUC and average of AUC were analyzed by *Shapiro-Wilk* test and *One way ANOVA* test.

The results showed the chemical constituents in ethanol extract of rhizome Bengle suspected to have antipyretic effect is class of flavonoid compounds (flavonols and Auran), essential oils, alkaloids, tannins, triterpenoids, and saponins. The measurement results of body temperature showed the ethanol extract of the rhizome bengle have the most effective antipyretic effect with dose 150 mg / kg compared to the negative control CMC Na.

Keywords: Antipyretic, *Zingiber purpureum* Roxb, DTP-HB-Hib Vaccine.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam merupakan keadaan di mana suhu tubuh naik di atas suhu normal atau lebih dari 37°C dan bisa menjadi manifestasi klinik awal dari suatu infeksi. Suhu tubuh pada manusia dikontrol oleh hipotalamus. Hipotalamus diatur pada level suhu tubuh yang paling tinggi selama terjadinya demam (Dipiro 2008). Demam dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak yaitu peradangan otak, meningitis, atau juga bisa disebabkan karena adanya bahan-bahan toksik yang mempengaruhi hipotalamus. Penyakit yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, dan keadaan lingkungan bisa menjadi penyebab lain timbulnya demam. Efek berbahaya dari kenaikan suhu tubuh yang tinggi yaitu pendarahan lokal dan terjadi degenerasi parenkimatosia pada seluruh tubuh, terutama pada otak dan dapat juga menyebabkan kematian (Sherwood 2001). Penyebab umum demam yaitu disebabkan karena produksi zat pirogen (eksogen atau endogen) yang secara langsung akan mengubah titik pengatur suhu di hipotalamus sehingga menghasilkan panas (Nelwan 2009).

Suhu tubuh normal berkisar antara $36,5^{\circ}\text{C}$ – 37°C . Kenaikan suhu tubuh di atas $41,2^{\circ}\text{C}$ disebut dengan hiperpireksia, sedangkan suhu tubuh di bawah 35°C disebut dengan hipotermia (Newman 2002). Fase klinis dari demam terdiri dari 3 fase yaitu fase dingin (*chill*), fase demam (*fever*), dan fase kemerahan (*flush*). Fase dimana terjadi kenaikan suhu tubuh menuju patokan suhu (normalnya $36,5^{\circ}\text{C}$ - 37°C) di hipotalamus merupakan fase dingin. Fase demam terjadi ketika suhu tubuh sudah mencapai batas suhu normal di hipotalamus dan terjadi keseimbangan antara pengeluaran panas dan penghasil panas, sedangkan fase kemerahan terjadi ketika patokan suhu tubuh kembali ke normal yang ditandai dengan vasodilatasi pembuluh darah (berkeringat dan kemerahan pada kulit) (Thompson 2005).

Demam dapat diterapi dengan menggunakan obat antipiretik antara lain paracetamol, aspirin, dan ibuprofen (Tjay & Rahardja 2002). Antipiretik

digunakan untuk menghilangkan atau menurunkan demam (Newman 2002). Mekanisme kerja obat antipiretik yaitu dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin, yang akan dilepaskan jika sel mengalami kerusakan dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG2 (*prostaglandin endoperoxida hydroperoxyda G 2*) terganggu. Setiap obat antipiretik memiliki mekanisme menghambat enzim siklooksigenase yang berbeda-beda (Wilmana & sulistia 2007). Obat antipiretik memiliki efek samping yang dapat merugikan salah satunya yaitu paracetamol yang biasa digunakan masyarakat dalam pengobatan demam. Paracetamol pada pemberian dosis terapi kadang timbul berupa peningkatan enzim hati di dalam darah tanpa disertai perubahan warna, keadaan ini bersifat *reversible* bila obat dihentikan. Paracetamol pada penggunaan dosis 3-4 gram/hari dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati (nekrosis hati), dan pada dosis 6 gram/hari akan mengakibatkan nekrosis hati yang bersifat tidak reversible (Tjay & Rahardja 2007)

Obat tradisional dapat digunakan jika lebih menguntungkan, selain itu banyak masyarakat yang menggunakan obat tradisional sebagai obat alternatif. Masyarakat masih cenderung untuk melestarikan dan menggunakan tanaman obat yang telah digunakan secara turun temurun dalam menanggulangi penyakit. Keadaan ini dapat dilihat dari banyaknya pengguna jamu di seluruh pelosok Indonesia. Salah satu bahan alam yang secara empiris berkhasiat sebagai obat antipiretik adalah rimpang bangle. Bangle termasuk dalam famili Zingiberaceae yang telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Rimpang bangle berkhasiat sebagai obat demam, nyeri perut, sembelit, masung angin, cacingan, dan encok (DepKes RI 2001). Hasil penelitian uji skrining fitokimia rimpang bangle oleh Astarina *et al.* (2013) dan Padmasari *et al.* (2013) menunjukkan bahwa di dalam rimpang bangle mengandung senyawa minyak atsiri, flavonoid, saponin, triterpenoid, alkaloid dan tanin.

Rimpang bangle yang digunakan secara empiris untuk mengobati demam pada manusia adalah 15 gram rimpang bangle yang segar dicuci lalu diparut, tambahkan ½ cangkir air panas (bisa diberi madu 2 sendok makan) diaduk merata

lalu diperas dan disaring, minum 2 kali sehari (Harbie 2015). Menurut penelitian sebelumnya rimpang bengle berkhasiat sebagai anthelmitik (obat cacing), antimikroba dan antipiretik (Pudjiastuti *et al.* 2001; Susanti *et al.* 2015; Astuti 2013).

Menurut Safira *et al.* (2012) dan Burdah (1996), golongan senyawa flavonoid yang ada di dalam rimpang bangle yaitu flavonol, auron dan isoflavon. Mekanisme flavonoid sebagai antipiretik yaitu dengan cara menekan TNF- α atau senyawa terkait dan menghambat asam arakhidonat yang berakibat pada pengurangan kadar protaglandin sehingga mengurangi terjadinya demam (Taiwe *et al.* 2011). Menurut Hassan *et al.* (2012), saponin dapat menghambat enzim COX-2 sehingga produksi prostaglandin akan terhambat, kemudian kadar prostaglandin di dalam hipotalamus akan berkurang sehingga demam akan berkurang. Menurut Kumar *et al.* (2012), tanin dapat berkhasiat sebagai antipiretik dengan cara menghambat asam arakhidonat dalam biosintesis prostaglandin. Mekanisme minyak atsiri sebagai antipiretik yaitu dengan cara menghambat enzim COX-1 & COX-2 dalam pembentukan prostaglandin E2 atau dengan cara meningkatkan produksi zat antipiretik di dalam tubuh seperti vasopresin dan arginin (Paul & Devi 2015 ; Sakpakdeejaroen *et al.* 2014). Menurut Astarina *et al.* (2013), rimpang bengle mengandung alkaloid. Mekanisme alkaloid sebagai antipiretik diduga yaitu dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin sehingga kadar prostaglandin di dalam hipotalamus berkurang dan suhu tubuh akan turun (Garg & Saini 2016). Triterpenoid & steroid dapat digunakan sebagai antipiretik dengan cara menghambat enzim COX-2 sehingga prostaglandin yang terbentuk selama demam dapat dikurangi (Tanjaya 2015).

Hasil penelitian pendahuluan oleh Pudjiastuti *et al.* (2001), terhadap infusa rimpang bengle dapat berkhasiat sebagai antipiretik pada dosis 220 mg/200 gram BB tikus. Pada penelitian tersebut menggunakan metode ekstraksi infusa dengan prinsip kerja yaitu suatu peristiwa menarik zat aktif di dalam sel dengan larutan penyari. Infusa dilakukan dengan cara mengekstraksi simplisia nabati dalam air pada suhu 90° C selama \pm 15 menit (Ansel 1989). Metode infusa pelarut yang dapat digunakan yaitu air tidak bisa menggunakan pelarut etanol atau pelarut lain karena kebanyakan pelarut tidak tahan terhadap pemanasan, sedangkan infusa

menarik zat aktif pada suhu 96°-98° C (Depkes 2006). Pada penelitian rimpang bangle tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode ekstraksi lain dan dengan pelarut yang berbeda karena informasi ilmiah yang diperoleh lebih akurat dan dapat bermanfaat bagi masyarakat.

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian kali ini adalah maserasi. Maserasi merupakan suatu proses penyarian simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu kamar (ruangan). Prinsip maserasi yaitu pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik dilakukan pengadukan yang kontinyu (terus-menerus). Remaserasi dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserasi pertama, dan seterusnya (DepKes 2000). Larutan penyari yang digunakan dalam ekstraksi ini adalah etanol 96%. Etanol 96% digunakan sebagai cairan penyari karena dapat melarutkan senyawa polar dan non polar, tidak toksik, tidak mudah ditumbuhi mikroba, kapang maupun kuman (Inayati 2010). Etanol 96% dapat digunakan untuk menghilangkan pengotor yang tidak dapat larut pada kadar etanol yang rendah seperti protein, asam amino dan mineral (Fardhani 2014).

Vaksin DTP-HB-Hib digunakan induksi karena dapat menimbulkan demam. Demam yang dihasilkan disebabkan oleh adanya kandungan toksin mikroba *Bordetella pertusis* dalam vaksin. Sebagai respon pertahanan tubuh, sel-sel mononuklear mengeluarkan sitokin yang mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Jong *et al.* 2001). Hewan uji disuntikkan vaksin DTP-HB-Hib 0,2 ml secara intramuskular pada bagian paha untuk menginduksi terjadinya demam. Suhu meningkat ($\geq 1^{\circ}\text{C}$) pada hewan uji 5 jam setelah induksi (Jansen *et al.* 2015).

Adanya informasi penelitian secara ilmiah dari manfaat rimpang bangle sebagai salah satu tanaman yang berkhasiat yang khususnya sebagai antipiretik, sehingga membuat peneliti untuk melakukan pengujian efek antipiretik ekstrak rimpang bangle pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan vaksin DTP-HB-Hib.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu :

Pertama, apakah ekstrak etanol rimpang bengle mempunyai aktivitas antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DTP-HB-Hib?

Kedua, apakah pada dosis 150 mg/kg BB ekstrak etanol rimpang bengle efektif sebagai antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DTP-HB-Hib?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

Pertama, untuk menguji ekstrak etanol rimpang bengle sebagai antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DTP-HB-Hib.

Kedua, untuk mencari dosis yang paling efektif dari ekstrak etanol rimpang bengle sebagai antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DTP-HB-Hib.

D. Kegunaan Penelitian

Untuk memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai efek antipiretik ekstrak rimpang bengle pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DTP-HB-Hib.

Untuk memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan yaitu pengembangan analisis kualitatif tentang kandungan senyawa kimia dalam tanaman obat berkhasiat yang digunakan untuk pengobatan penyakit, terutama sebagai antipiretik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Bengle (*Zingiber purpureum* Roxb)

1. Sistematika tanaman

Zingiber purpureum Roxb adalah suatu jenis temu-temuan dengan taksonomi sebagai berikut: (Sastroamidjojo 2001).

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Spesies	: <i>Zingiber purpureum</i> Roxb.
Sinonim	: <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.



Gambar 1. Rimpang Bengle (*Zingiber purpureum* Roxb) (Sumber Pribadi)

2. Nama lain

Panglai (Sunda), bengle (Jawa), pandiyang (Madura), manglai (Sulawesi), bale (Makasar), bangalai (Kalimantan), mungle (Aceh), banglai (Palembang), bunglai, bangle, kunit bolai (Melayu) banggele (Bali), unin pakei (Ambon), bangle (Ternate, Tidore) (Hidayat & Rodame 2015).

3. Deskripsi tumbuhan

Herba semusim, tumbuh tegak, tinggi 1-1,5 m, berbatang semu, terdiri dari pelepah daun yang dipinggirnya berambut sikat. Daun tunggal, letak berseling, lonjong, tipis, panjang 20-35 cm. Bunga majemuk tandan, muncul di ujung batang, kelopak tersusun seperti sisik tebal, warna merah menyala. Bibir bunga berbentuk bundar memanjang, warnanya putih atau pucat. Rimpang berbentuk hampir bundar sampai jorong atau tidak beraturan (Hidayat & Rodame 2015).

4. Manfaat tanaman bangle

Dalam pengobatan secara tradisional, bangle sering digunakan untuk mengobati sakit kepala, sembelit, nyeri perut, sakit kuning, demam, sebagai penghangat tubuh, pelangsing, cacingan dan reumatik (Hidayat & Rodame 2015).

5. Kandungan bangle

Hasil penelitian uji skrining fitokimia rimpang bangle oleh Astarina *et al.* (2013) dan Padmasari *et al.* (2013), menunjukkan bahwa ekstrak etanol dan ekstrak metanol rimpang bangle mengandung senyawa minyak atsiri, flavonoid, saponin, triterpenoid, alkaloid dan tanin.

5.1 Flavonoid. Menurut Safira *et al.* (2012) dan Burdah (1996), golongan senyawa flavonoid yang ada di dalam rimpang bangle yaitu flavonol, auron dan isoflavon. Mekanisme flavonoid sebagai antipiretik yaitu dengan cara menekan TNF- α atau senyawa terkait dan menghambat asam arakhidonat yang berakibat pada pengurangan kadar prostaglandin sehingga mengurangi terjadinya demam (Taiwe *et al.* 2011).

5.2 Saponin. Menurut Hassan *et al.* (2012), saponin dapat menghambat enzim COX-2 sehingga produksi prostaglandin akan terhambat, kemudian kadar prostaglandin di dalam hipotalamus akan berkurang sehingga demam akan berkurang.

5.3 Tanin. Menurut Kumar *et al.* (2012), tanin dapat berkhasiat sebagai antipiretik dengan cara menghambat asam arakhidonat dalam biosintesis prostaglandin.

5.4 Minyak Atsiri. Minyak atsiri pada rimpang bangle mengandung fenol butil seperti (E)-1-(3,4-dimetoksifenil) butadiene (DMPBD), terpinen-4-ol &

golongan terpenoid (Jeenapongsa *et al.* 2003 ; Pattanaseree 2005). Senyawa tersebut dapat berkhasiat sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, analgesik, pelangsing tubuh, antipiretik dan rheumatoid arthritis (Susilo 2012 ; Jeenapongsa *et al.* 2003 ; Pattanaseree 2005 ; Sakpakdeejaroen *et al.* 2014 ; Pudjiastuti *et al.* 2001). Mekanisme minyak atsiri sebagai antipiretik yaitu dengan cara menghambat enzim COX-1 & COX-2 dalam pembentukan prostaglandin E2 atau dengan cara meningkatkan produksi zat antipiretik di dalam tubuh seperti vasopresin dan arginin (Paul & Devi 2015 ; Sakpakdeejaroen *et al.* 2014).

5.5 Alkaloid. Menurut Astarina *et al.* (2013), rimpang bengle mengandung alkaloid. Mekanisme alkaloid sebagai antipiretik diduga yaitu dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin sehingga kadar prostaglandin di dalam hipotalamus berkurang dan suhu tubuh akan turun (Garg & Saini 2016).

5.7 Triterpenoid & Steroid. Triterpenoid & steroid dapat digunakan sebagai antipiretik dengan cara menghambat enzim COX-2 sehingga prostaglandin yang terbentuk selama demam dapat dikurangi (Tanjaya 2015).

B. Demam

1. Definisi

Demam merupakan keadaan di mana suhu tubuh naik di atas suhu normal atau lebih dari 37° C dan bisa menjadi manifestasi klinik awal dari suatu infeksi. Suhu tubuh pada manusia dikontrol oleh hipotalamus. Hipotalamus diatur pada level suhu tubuh yang paling tinggi selama terjadinya demam (Dipiro 2008). Suhu tubuh normal berkisar antara 36° C – 37° C. Kenaikan suhu tubuh di atas 41,2° C disebut dengan hiperpireksia, sedangkan suhu tubuh di bawah 35° C disebut dengan hipotermia (Nelwan 2009). Ada 3 fase klinis dari demam yaitu fase dingin (*chill*), fase demam (*fever*), dan fase kemerahan (*flush*). Fase dimana terjadi kenaikan suhu tubuh menuju patokan suhu (normalnya 36° C -37° C) di hipotalamus merupakan fase dingin. Fase demam terjadi ketika suhu tubuh sudah mencapai batas suhu normal di hipotalamus dan terjadi keseimbangan antara pengeluaran panas dan penghasilan panas, sedangkan fase kemerahan terjadi ketika suhu tubuh kembali ke normal yang ditandai dengan vasodilatasi pembuluh darah (berkeringat dan kemerahan pada kulit) (Thompson 2005). Efek berbahaya

dari kenaikan suhu tubuh yang tinggi yaitu pendarahan lokal dan terjadi degenerasi parenkimatosus pada seluruh tubuh, terutama pada otak dan dapat juga terjadi kegagalan hati, ginjal, dan organ tubuh lainnya yang kemudian menyebabkan kematian (Sherwood 2001). Beberapa tipe demam yang mungkin di jumpai, antara lain:

1.1 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. Sering disertai keluhan mengigil dan berkeringat. Bila demam yang tinggi tersebut turun ke tingkat yang normal dinamakan juga demam hektik.

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

1.3 Demam intermiten. Suhu badan turun ke tingkat yang normal selama beberapa jam dalam satu hari. Bila demam seperti ini terjadi setiap dua hari sekali disebut tertiana dan bila terjadi dua hari bebas demam diantara dua serangan demam disebut kuartana.

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

1.5 Demam siklik. Terjadi kenaikan suhu badan selama beberapa hari yang diikuti oleh periode bebas demam untuk beberapa hari yang kemudian diikuti lagi oleh kenaikan suhu seperti semula (Nelwan 2009).

2. Penyebab demam

Demam dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak yaitu peradangan otak, meningitis, koma, atau juga bisa disebabkan karena adanya bahan-bahan toksik yang mempengaruhi hipotalamus. Penyakit yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, dan keadaan lingkungan bisa menjadi penyebab lain timbulnya demam (Sherwood 2001). Penyebab umum demam yaitu disebabkan karena produksi zat pirogen (eksogen atau endogen) yang secara langsung akan mengubah titik pengatur suhu di hipotalamus sehingga menghasilkan panas (Nelwan 2009).

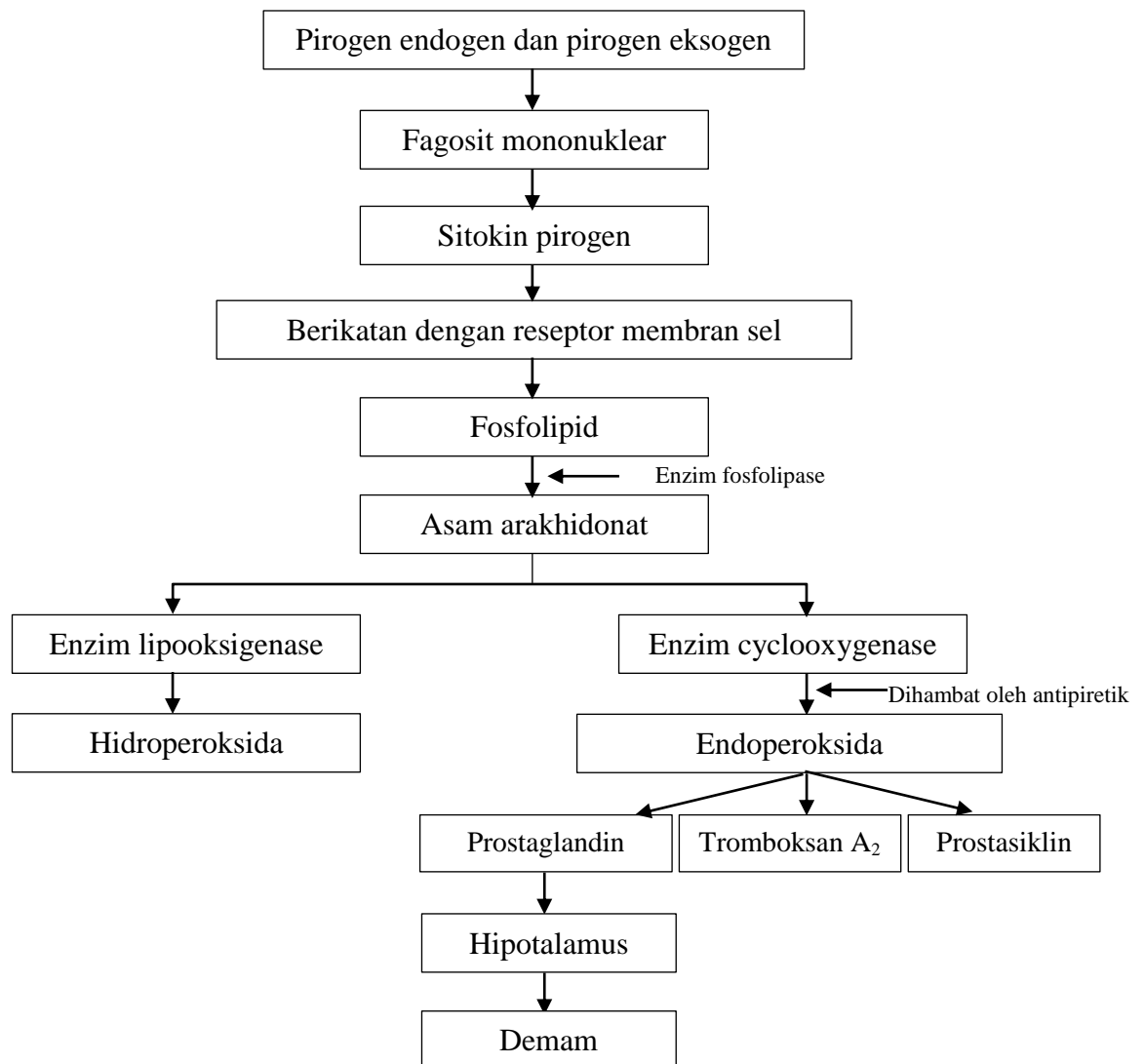
3. Patofisiologi demam

Pengaturan suhu tubuh diatur oleh hipotalamus melalui mekanisme umpan balik (Guyton 2008). Patokan suhu menjadi lebih tinggi dikarenakan sitokin yang tereksresi, tetapi pada keadaan ini pengaturan suhu tubuh tetap berlangsung (Sherwood 2001; Thompson 2005). Regulasi penyimpanan dan pembentukan panas ketika patokan suhu tubuh mulai naik melibatkan semua mekanisme untuk meningkatkan suhu tubuh. Aktivasi sistem saraf simpatik yang menginduksi vasokonstriksi pembuluh darah kulit, menghambat aktivitas kelenjar keringat, mengaktifkan pusat menggigil di hipotalamus, sehingga produksi panas meningkat disebabkan karena perubahan patokan suhu tubuh (Sherwood 2001).

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

Peningkatan suhu tubuh berhubungan langsung dengan tingkat sitokin pirogen yang diproduksi untuk mengatasi berbagai rangsang. Untuk mengeluarkan pirogen endogen (eksotoksin dan endotoksin) menginduksi leukosit dengan IL-1 dan TNF α , selain IL-6 dan IFN. Pirogen endogen ini akan bekerja pada sistem saraf pusat tingkat OVLT (*Organum Vasculosum Laminae Terminalis*) yang dikelilingi oleh bagian medial dan lateral nukleus preoptik, hipotalamus anterior, dan septum palusolum. OVLT terjadi sintesis prostaglandin, terutama prostaglandin E₂ melalui metabolisme asam arakhidonat jalur COX-2 (*cyclooxygenase 2*), dan menimbulkan peningkatan suhu tubuh terutama demam, sebagai respon terhadap sitokin (Nelwan 2006).

Prostaglandin yang dapat menyebabkan demam yaitu prostaglandin E_2 (PGE_2). Hipotalamus anterior mengandung banyak neuron termosensitif, serotonin dan norepinephrin yang berperan dalam terjadinya demam, selain itu pirogen endogen juga menjadi penyebab meningkatkan konsentrasi mediator tersebut. Kemudian kedua monoamina ini akan meningkatkan adenosine monofosfat siklik (cAMP) dan prostaglandin disusunan saraf pusat sehingga suhu thermostat meningkat dan tubuh akan menjadi panas untuk menyesuaikan dengan suhu thermostat (Wilmana & Sulistia 2007; Ganong 2008; Sherwood 2001).



Gambar 2. Patofisiologi demam dan antipiretik
(Ernawati 2010)

4. Pengobatan Demam dengan Antipiretik

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

4.1 Paracetamol. Salah satu obat antipiretik yang sering digunakan dimasyarakat yaitu paracetamol. Paracetamol merupakan metabolit fenasetin yang berkhasiat antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1983, efek antipiretik pada paracetamol disebabkan oleh gugus aminobenzen (Freddy 2007). Penggunaan asetaminofen dikurangi dan diawasi karena bersifat nefrotoksik dan karsinogenik, dan jika digunakan dalam jangka panjang dapat menyebabkan nefropati analgesik. Absorpsi asetaminofen sangat cepat di usus sementara secara

rektal lebih lambat (Tjay & Rahardja 2007). Saluran cerna merupakan absorpsi yang sempurna dan cepat paracetamol. Konsentrasi tinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam (Freddy 2007). Efek antiinflamasi paracetamol hampir tidak ada. Di Indonesia acetaminofen lebih dikenal dengan nama paracetamol dan disediakan sebagai obat bebas, misalnya Panadol®, Bodrex®, dan Termorex® (Wilmana & Sulistia 2007).

Mekanisme kerja paracetamol menghambat enzim cyclooxygenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin E₂ sehingga patokan suhu tubuh akan menurun (Wilmana 2007). Paracetamol (asetaminofen) berbentuk serbuk hablur putih; tidak berbau; memiliki rasa pahit. Larut dalam air mendidih dan dalam *natrium hidroksida*; mudah larut dalam etanol. Paracetamol melebur pada suhu 168° C–172° C. Susut pengeringan tidak boleh lebih dari 0,5 % (DepKes 2014).

Efek samping paracetamol jarang terjadi, manifestasinya berupa timbul gejala yang lebih berat berupa demam dan lesi pada mukosa (Freddy 2007). Jika digunakan dalam jangka waktu yang lama akan menimbulkan nekrosis hati (Tjay & Rahardja 2007).

Dosis toksik paracetamol yang serius akan menyebabkan nekrosis. Kerusakan hati akibat acetaminophen terjadi akibat suatu metabolitnya NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinoneimine*) yang sangat reaktif. Pada keadaan normal produk reaktif ini dengan cepat berikatan dengan kadar glutathion di hati, sehingga menjadi bahan yang tidak toksik. Pada keadaan kelebihan dosis, atau pemakaian yang terus-menerus akan menyebabkan metabolit ini terus bertambah, dan tidak sebanding dengan kadar glutathion, maka NAPQI akan berikatan membentuk makromolekul dengan sel hati yang mengakibatkan nekrosis hati (Hay AD 2009; Rosalina *et al.* 2010; Roberts 2007)

4.2 Ibuprofen. Ibuprofen merupakan turunan sederhana dari asam fenilpropinoat. obat ini bersifat analgesik dengan daya antiinflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek antiinflamasinya terlihat dengan dosis 1200-2400 mg/hari, sedangkan efek analgesiknya sama seperti aspirin. Ibuprofen di absorpsi dengan cepat di lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam. Ibuprofen 99 % terikat dalam protein

plasma. Ibuprofen dimetabolisme secara ekstensif melalui CYP2C8 (*cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8*) dan CYP2C9 (*cytochrome P450, family 2, subfamily C, dan polypeptide 9*) di dalam hepar dan dalam keadaan tidak berubah kemudian sedikit diekskresikan (Katzung 2002). Kira-kira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresikan melalui urin sebagai metabolit atau konjugat. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Wilmana & Sulistia 2007).

Ibuprofen merupakan turunan asam propionate yang memiliki khasiat untuk antiinflamasi, analgesik, dan juga antipiretik. Mekanisme ibuprofen sebagai antiinflamasi dan analgesik yaitu melalui pengurangan sintesis prostaglandin. Di dalam saluran cerna ibuprofen lebih ringan dibandingkan dengan aspirin, naproksen dan indometasin. Jika ibuprofen digunakan secara bersamaan dengan salah satu obat seperti kaptopril, hidralazin atau β -bloker maka dapat mengurangi khasiat dari obat-obat tersebut. Sedangkan jika ibuprofen digunakan secara bersamaan dengan furosemide dan tiazid maka dapat meningkatkan efek diuresis dari kedua obat tersebut. Dalam penggunaan ibuprofen dosis sebagai analgesik yaitu 4 kali 400 mg sehari, tetapi sebaiknya dosis optimal pada tiap orang ditentukan secara individual. Ibuprofen tidak dianjurkan untuk wanita hamil dan menyusui (Wilmana & Sulistia 2007).

Mekanisme ibuprofen dalam menyebabkan kelainan hati diduga akibat bentuk '*acyl glucosides*' yang sangat reaktif (Buchheit 2011). Kadar covalent binding (ikatan kovalen) pada ibuprofen hanya berikatan dengan hepatosit saja, sehingga kelainan hati akibat ibuprofen tidak seberat acetaminophen (Usui 2009).

4.3 Aspirin. Aspirin (asam asetilsalisilat) merupakan suatu jenis obat turunan dari keluarga salisilat yang sering digunakan sebagai obat analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Aspirin juga memiliki efek antikoagulan dan digunakan dalam dosis rendah dengan jangka waktu yang lama untuk menghindari serangan jantung. Bodrex® dan inzana® merupakan contoh obat aspirin yang dijual umum di pasaran (Wilmana & Sulistia 2007). Aspirin memiliki efek antipiretik yaitu dapat menurunkan suhu tubuh yang tinggi yang diperantarai oleh hambatan kedua COX (*cyclooxygenase*) di dalam sistem saraf pusat dan

hambatan IL-1 (yang dihasilkan dari makrofag selama proses inflamasi). Terjadinya penurunan suhu tubuh dikaitkan dengan meningkatnya panas yang hilang karena vasodilatasi dari pembuluh darah permukaan atau superfisial dan disertai dengan banyaknya keluarnya keringat (Katzung 2002).

Aspirin tidak direkomendasikan pada anak-anak, walaupun aspirin merupakan obat yang efektif untuk menurunkan demam. Aspirin juga tidak dianjurkan untuk demam ringan, karena efek samping aspirin dapat merangsang asam lambung dan dapat mengakibatkan pendarahan pada usus. Bila dosis perhari lebih dari 325 mg dan aspirin digunakan secara bersamaan dengan antasida atau antagonis H₂, maka efek samping yang timbul seperti mual, rasa tidak nyaman diperut, dan pendarahan pada usus biasanya dapat dihindari. Aspirin tidak dianjurkan untuk pengobatan demam berdarah dengue karena aspirin dapat menghambat aktivitas trombosit (yang memiliki fungsi dalam pembekuan darah) dan dapat memicu resiko pendarahan (Wilmana & Sulistia 2007). Pemberian aspirin pada anak-anak dengan infeksi virus terbukti dapat meningkatkan resiko Sindrom Reye (Katzung 2002).

C. Metode Uji Antipiretik

1. Vaksin DTP-HB-Hib

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

Vaksin DTP-HB-Hib terdiri dari kuman difteri atau toksoid difteri yang dilemahkan, toksoid tetanus, *B. Pertussis*, HBsAg dan konjugat Hib yang memiliki efek samping demam. Vaksin hepatitis B merupakan vaksin virus rekombinan yang telah di inaktivasi dan tidak menimbulkan infeksi, berasal dari HBsAg yang dihasilkan dalam sel ragi (Tjay & Rahardja 2015). Menurut Tjay &

Rahardja (2015), vaksin Hib merupakan vaksin yang digunakan untuk mencegah penyakit Hib (*haemophilus influenza* tipe b). Vaksin DTP-HB-Hib digunakan induksi karena dapat menimbulkan demam. Demam yang dihasilkan disebabkan oleh adanya kandungan toksin mikroba *Bordetella pertusis* dalam vaksin. Sebagai respon pertahanan tubuh, sel-sel mononuklear mengeluarkan sitokin yang mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Jong *et al.* 2001).

Hewan uji disuntikkan vaksin DTP-HB-Hib 0,2 ml secara intramuskular pada bagian paha untuk menginduksi terjadinya demam. Suhu demam ($\geq 1^{\circ}\text{C}$) pada keseluruhan hewan uji didapatkan 5 jam setelah induksi (Jansen *et al.* 2015).

2. Pepton

Pepton merupakan protein yang terhidrolisi, poten sebagai pemicu demam karena tidak bersifat toksik. Demam dapat disebabkan karena gangguan otak atau akibat bahan toksik yang mempengaruhi hipotalamus. Protein merupakan salah satu jenis pirogen yang dapat menyebabkan efek perangsang terhadap hipotalamus sehingga menimbulkan demam. Induksi pepton diberikan secara subkutan. Induksi pepton dilakukan dengan beberapa kelompok hewan uji dipuasakan selama 18 jam sebelum dilakukan pengujian, dilakukan pengukuran suhu rektal untuk mengetahui suhu awal (suhu standar). Induksi pepton diberikan melalui subkutan, setelah 1 jam pemberian induksi lakukan pengukuran suhu rektal hewan uji, jika suhu naik $0,6^{\circ}\text{C}$ dari suhu awal maka hewan uji dikatakan demam (Tamsuri 2007).

3. Induksi Ragi Brewel

Injeksi subkutan ragi Brewer adalah suatu suspensi yang diketahui dapat menyebabkan demam pada tikus. Ragi merupakan induksi demam yang disebut dengan demam pirogen karena meningkatkan produksi prostaglandin (PGE_2) yang merupakan pengatur termoregulator pada suhu yang lebih tinggi. Prinsip induksi ragi Brewer merupakan injeksi intravena ke tubuh tikus di bawah kondisi tertentu yang selanjutnya dipantau dan di catat suhu tikus dalam jangka waktu tertentu. Termometer dimasukkan sedalam 2 cm ke dalam rektum tikus, diperoleh suhu awal (initial). Injeksi diberikan pada tengkuk leher, lalu pijat untuk memicu

penyebaran ragi Brewel dalam kulit. Sesaat setelah di induksi tikus tidak boleh di beri makan tetapi boleh di beri minum. Delapan belas jam setelah penyuntikan peningkatan suhu pada tikus di ukur melalui rektum tikus, lakukan pengulangan setiap 30 menit. Hewan uji diberikan senyawa uji maupun obat standar dengan pemberian secara oral. Suhu tubuh diukur kembali setelah 30 menit dan ukur suhu tubuh setiap 30 menit hingga menit ke 150 (Vogel 2002).

4. Induksi Lipopolisakarida

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

D. Simplisia

1. Definisi Simplisia

Simplisia merupakan suatu bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami suatu pengolahan apapun atau kecuali dikatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan (PerMenKes 2017). Menurut Departemen Kesehatan 2011 simplisia merupakan suatu bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan. Kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan simplisia tidak lebih dari 60° C. Pembuatan simplisia merupakan proses awal dalam pembuatan ekstrak. Serbuk simplisia dibuat dari simplisia utuh atau potongan-potongan halus simplisia yang sudah dikeringkan melalui proses pembuatan serbuk dengan alat tanpa menyebabkan

kerusakan atau kehilangan kandungan kimia yang dibutuhkan dan diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu. Derajat kehalusan simplisia terdiri dari serbuk sangat kasar dengan nomor pengayak 8 dan ukuran lubang ayakan 2360 μm , kasar dengan nomor pengayak 20 dan ukuran lubang ayakan 850 μm , agak kasar dengan nomor pengayak 40 dan ukuran lubang ayakan 425 μm , halus dengan nomor pengayak 60 dan ukuran lubang ayakan 250 μm dan sangat halus dengan nomor pengayak 80 dan ukuran lubang ayakan 180 μm (DepKes 2008).

Faktor utama yang menentukan mutu simplisia adalah kadar sari air dan kadar sari etanol yang menunjukkan adanya kandungan zat yang berkhasiat dalam simplisia. Kadar sari air dan etanol cukup tinggi ini menunjukkan bahan aktif yang terkandung dalam simplisia tidak banyak yang hilang selama proses pengeringan (Wahyuni *et al.* 2014). Bahan tumbuhan yang digunakan dalam bentuk simplisia, yaitu bahan yang belum mengalami perubahan apapun kecuali bahan alam yang dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, hewani, dan pelikan atau mineral (Agoes 2007) :

1.1 Simplisia nabati. Simplisia nabati merupakan simplisia yang berasal dari tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau isi sel tanaman (DepKes 2011).

1.2 Simplisia hewani. Simplisia hewani merupakan simplisia berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berkhasiat yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni.

1.3 Simplisia mineral. Simplisia mineral merupakan simplisia yang tidak mengandung bahan kimia, mikrobiologis, bahaya fisik, dan mengandung zat aktif yang dapat berkhasiat sebagai obat (DepKes 2000).

2. Cara pengumpulan simplisia

Simplisia yang digunakan pada penelitian ini yaitu simplisia nabati, bagian yang digunakan adalah rimpang. Simplisia kering diperoleh dengan cara pencucian, pengirisan, pengeringan yaitu dengan penjemuran di bawah matahari langsung atau pengeringan dengan oven (Anitasari 2017).

Proses pemanenan dan preparasi simplisia sangat mempengaruhi mutu simplisia seperti kandungan senyawa, stabilitas bahan (Depkes RI 2000).

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

2.2 Sortasi basah. Sortasi basah dilakukan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari tumbuhan sebelum pencucian dengan cara membuang bagian-bagian yang tidak perlu sebelum pengeringan, sehingga didapatkan herba yang layak untuk digunakan. Cara ini dapat dilakukan secara manual (Wahyuni *et al.* 2014).

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

2.4 Perajangan. Perajangan dilakukan untuk mempermudah proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan. Sebelum dirajang tumbuhan dijemur dalam keadaan utuh selama 1 hari. Perajangan dapat dilakukan dengan pisau, dengan alat mesin perajang khusus sehingga diperoleh irisan tipis atau potongan dengan ukuran yang dikehendaki (Wahyuni *et al.* 2014)

2.5 Pengeringan. Pengeringan dengan matahari langsung merupakan proses pengeringan yang paling ekonomis dan paling mudah dilakukan, akan tetapi dari segi kualitas alat pengering buatan (oven) akan memberikan produk yang lebih baik. Sinar ultraviolet dari matahari juga menimbulkan kerusakan pada kandungan kimia bahan yang dikeringkan. Pengeringan dengan oven dianggap lebih menguntungkan karena akan terjadi pengurangan kadar air dalam jumlah besar dalam waktu yang singkat, akan tetapi penggunaan suhu yang terlampau tinggi dapat meningkatkan biaya produksi selain itu terjadi perubahan biokimia sehingga mengurangi kualitas produk yang dihasilkan sedangkan metode kering angin dianggap lebih murah akan tetapi kurang efisien waktu dalam pengeringan simplisia. Suhu optimum untuk pengeringan yaitu tidak lebih dari 60° C, sedangkan untuk bahan simplisia yang mengandung senyawa tidak tahan panas dan mudah menguap dapat dikeringkan pada suhu 30° C – 45° C. Selain suhu, kelembaban akan mempengaruhi proses pengeringan (Manalu 2011).

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

2.7 Pengepakan dan penyimpanan. Untuk menghindari kerusakan pada simplisia dalam proses pengepakan dan penyimpanan maka, dipilih wadah yang bersifat tidak toksik dan tidak bereaksi dengan isinya sehingga tidak akan menyebabkan terjadinya reaksi, perubahan warna, bau, dan rasa pada simplisia yang disimpan. Untuk simplisia yang tidak tahan panas diperlukan wadah yang dapat melindungi simplisia terhadap cahaya, misalnya alumunium foil, plastik atau botol yang berwarna gelap. Penyimpanan simplisia kering biasanya disimpan pada suhu kamar ($15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$) (Wahyuni *et al.* 2014).

E. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan sediaan kental atau pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati maupun hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelaut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (DepKes 2014). Ada beberapa jenis ekstrak yakni : ekstrak cair, ekstrak kental dan ekstrak kering. Ekstrak cair adalah sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet. Jika tidak dinyatakan lain pada masing-masing monografi tiap ml ekstrak mengandung senyawa aktif dari 1 gram simplisia yang memenuhi syarat. Ekstrak cair jika hasil ekstraksi masih bisa dituang biasanya kadar air lebih 30%. Ekstrak kental jika memiliki kadar air antara 5-30%. Ekstrak kering jika mengandung kadar air kurang dari 5% (Saifudin *et al.* 2011). Pemilihan pelarut yang sesuai merupakan faktor penting dalam proses ekstraksi. Pelarut yang digunakan adalah pelarut yang dapat menyari sebagian besar metabolit sekunder (DepKes 2008). Menurut Harborne (1987), proses ekstraksi

dapat dilakukan dengan metode pemanasan dan metode dingin. Ekstraksi secara panas yaitu :

1. Metode Ekstraksi Dingin

Pada metode ekstraksi dingin selama proses ekstraksi tidak dilakukan pemanasan dengan tujuan agar senyawa yang diinginkan tidak menjadi rusak. Beberapa jenis metode ekstraksi cara dingin, yaitu:

1.1 Maserasi. Maserasi merupakan suatu proses penyarian simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu kamar (ruangan). Prinsip maserasi yaitu pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik dilakukan pengadukan yang kontinyu (terus-menerus). Remaserasi dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserai pertama, dan seterusnya (DepKes 2000). Kelebihan dari metode ini yaitu efektif untuk senyawa yang tidak tahan panas (terdegradasi karena panas), peralatan yang digunakan relatif sederhana, murah, dan mudah didapat. Namun metode ini juga memiliki beberapa kelemahan yaitu waktu ekstraksi yang lama, membutuhkan pelarut dalam jumlah yang banyak, dan adanya kemungkinan bahwa senyawa tertentu tidak dapat diekstrak karena kelarutannya yang rendah pada suhu ruang (Sarker *et al.* 2006). Maserasi dilakukan dengan cara, masukkan satu bagian serbuk simplisia ke dalam maserator, tambahkan 10 bagian pelarut. Rendam selama 6 jam pertama sambil aduk atau kocok sekali-kali, lalu diamkan selama 18 jam. Pisahkan maserat dengan cara pengendapan, sentrifugasi, dekantasi atau filtrasi. Proses penyarian diulangi sekurang-kurangnya dua kali sekali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Kumpulkan semua maserat, kemudian uapkan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Hitung rendamen yang diperoleh yaitu presentase bobot (b/b) antara rendamen dengan bobot serbuk simplisia yang digunakan dengan penimbangan (DepKes 2008).

1.2 Perkolasi. Perkolasi merupakan metode ekstraksi dengan cara masukkan serbuk simplisia ke dalam bejana silinder yang bagian bawahnya diberi sekat berpori. Menggunakan pelarut yang selalu baru sampai prosesnya sempurna dan umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Prosedur metode ini yaitu bahan

direndam dengan pelarut, kemudian pelarut baru dialirkan secara terus menerus sampai warna pelarut tidak lagi berwarna atau tetap bening yang artinya sudah tidak ada lagi senyawa yang terlarut. Kelebihan dari metode ini yaitu tidak diperlukan proses tambahan untuk memisahkan padatan dengan ekstrak, sedangkan kelemahan metode ini adalah jumlah pelarut yang dibutuhkan cukup banyak dan proses juga memerlukan waktu yang cukup lama, serta tidak meratanya kontak antara padatan dengan pelarut (Sarker *et al.* 2006).

2. Metode Ekstraksi Panas

2.1 Refluks. Definisi refluks secara umum yaitu ekstraksi dengan pelarut pada suhu titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (kondensor). Pada metode ekstraksi refluks umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama hingga 3-5 kali sehingga proses ekstraksi sempurna (DepKes 2000). Kelebihan metode refluks adalah padatan yang memiliki tekstur kasar dan tahan terhadap pemanasan langsung dapat diekstrak dengan metode ini. Kelemahan metode ini adalah membutuhkan jumlah pelarut yang banyak (Irawan 2010).

2.2 Sokletasi. Sokletasi merupakan suatu metode ekstraksi yang menggunakan pelarut yang selalu baru, umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (DepKes 2000). Kelebihan metode soxhlet adalah proses ekstraksi berlangsung secara kontinu, memerlukan waktu ekstraksi yang lebih sebentar dan jumlah pelarut yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan metode maserasi atau perkolasi. Kelemahan dari metode ini adalah dapat menyebabkan rusaknya solute atau komponen lainnya yang tidak tahan panas karena pemanasan ekstrak yang dilakukan secara terus menerus (Sarker *et al.* 2006 & Tiwari *et al.* 2011).

2.3 Infusa. Infusa merupakan suatu metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut air pada suhu 96°-98° C selama waktu tertentu 15-20 menit (DepKes 2006). Pada umumnya metode infusa digunakan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Kekurangan dari metode infusa yaitu sari yang dihasilkan tidak stabil dan mudah tercemar oleh

kuman dan kapang. Sari yang diperoleh tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam (DepKes 1986).

3. Pelarut

Pelarut yang baik untuk senyawa kandungan yang berkhasiat merupakan pelarut yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak. Pelarut tersebut dapat dipisahkan dari bahan dan dari kandungan senyawanya. Dalam memilih penggunaan pelarut ada beberapa faktor utama yang menjadi pertimbangan yaitu selektif, ekonomis, ramah lingkungan, tidak toksik, dan aman digunakan. Pelarut harus punya syarat kefarmasian dalam penggunaan untuk manusia dan hewan uji. Pelarut yang diperbolehkan yaitu air, etanol, atau campuran keduanya. Dalam proses ekstraksi pemilihan pelarut yang sesuai merupakan faktor. Pelarut yang digunakan yaitu pelarut yang dapat menyari sebagian besar metabolit sekunder didalam simplisia (DepKes 2000). Prinsip kelarutan adalah *like dissolve like*, yaitu pelarut polar akan melarutkan senyawa polar, pelarut non polar akan melarutkan senyawa non polar dan pelarut organik akan melarutkan senyawa organik (Susanti *et al.* 2012).

3.1 Etanol. Etanol (C_2H_5OH) atau dengan nama lain etil alkohol, hidroksietana, alkohol absolute dan alkohol murni. Etanol merupakan molekul yang sangat polar karena adanya gugus hidroksil (OH) dengan keelektronegatifan oksigen yang sangat tinggi sehingga menyebabkan terjadinya ikatan hidrogen dengan molekul lain, sehingga etanol dapat berikatan dengan molekul polar dan molekul ion. Etanol dapat juga berikatan dengan molekul non polar karena adanya gugus etil (C_2H_5) yang bersifat non-polar. Etanol dapat melarutkan senyawa polar dan non-polar. Etanol merupakan alkohol yang paling tidak beracun (apabila dalam jumlah sedikit), umumnya sebagai pelarut, dan antiseptik. Etanol memiliki berat molekul 46,04 gram/mol, massa jenis 0,789 gram/cm³, titik didih 78,4°C, dan tidak berwarna. Etanol mempunyai kelarutan yang relatif tinggi dan bersifat inert sehingga tidak bereaksi dengan komponen lainnya. Etanol lebih mudah dalam menembus membran sel intraseluler dari bahan tanaman. Etanol memiliki titik didih yang rendah sehingga mudah diuapkan tanpa harus menggunakan suhu tinggi (Susanti *et al.* 2012).

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

3.3 Etil asetat. Etil asetat merupakan jenis pelarut yang bersifat semi polar. Pelarut ini memiliki titik didih yang relatif rendah yaitu 77°C sehingga memudahkan pemisahan minyak dari pelarutnya dalam proses destilasi. Wujud dari pelarut etil asetat yaitu berupa cairan tak berwarna dan mempunyai bau yang khas (Triwari *et al.* 2011). Senyawa yang dapat larut ke dalam pelarut ini yaitu alkaloid, flavonoid, polifenol (Harborne 1987).

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

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

F. Hewan Percobaan

Hewan uji merupakan setiap hewan yang digunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan standart dasar yang diperlukan dalam penelitian tersebut (Ridwan 2013).

1. Taksonomi

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau disebut juga disebut juga tikus norwegia adalah salah satu hewan yang umum digunakan dalam eksperimental laboratorium. Taksonomi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut (Pambudi 2017):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2. Karakteristik Hewan Uji

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus (*Rattus norvegicus*). Tikus putih merupakan hewan yang cerdas dan resisten terhadap infeksi, mudah ditangani, tidak seperti mencit tikus putih tidak terlalu bersifat fotofobia dan kecenderungan berkumpul dengan kelompoknya tidak begitu besar. Ketika diperlakukan kasar tikus terkadang akan bersifat agresif.

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, dan mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan cukup tahan terhadap perlakuan (Akbar 2010).

Pada umumnya tikus putih mempunyai tiga jenis galur yaitu galur *Sprague-Dawley*, galur Wistar dan galur *Long-Evans*. Tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan yang dipelajari dalam ilmu pengetahuan. Biasanya pada penelitian menggunakan tikus yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 170-200 gram. Tikus cenderung aktif pada malam hari

dari pada siang hari, karena pada siang hari digunakan tikus untuk istirahat dan tidur sehingga lebih mudah ditangani (Bule 2014).

3. Biologi tikus

Umur tikus jantan maupun betina berkisaran 2-4 tahun, umur 35-40 hari tikus jantan maupun betina dikatakan dewasa. Berat badan tikus jantan dewasa antara 300-400 gram, sedangkan tikus betina dewasa 250-300 gram. Pada malam hari tikus beraktivitas aktif. Tikus mengalami masa perkawinan antara umur 8-9 minggu, lebih baik jika tikus dikawinkan sebelum umur 10-2 minggu (Smith & Mangkoewidjojo 1988). Tikus jantan memiliki kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Keuntungan lain pada tikus jantan yaitu lebih bersifat tenang dan mudah ditangani serta memiliki sistem hormonal yang lebih stabil dibandingkan tikus betina sehingga dalam percobaan dapat memberikan hasil percobaan yang baik (Sugiyanto 1995).

4. Teknik pengambilan dan pemegangan tikus

Sifat tikus yang cenderung untuk menggigit bila dipegang atau ada suatu ancaman yang dialami. Cara menangkap tikus yaitu dengan memegang bagian ekor pada bagian pangkal ekornya (bukan ujung ekor). Angkat dan letakkan diatas alas atau ram kawat atau kaca, tikus ditarik secara perlahan dan dengan cepat pegang bagian tengkuknya dengan menggunakan ibu jari dan jari telunjuk dengan tangan kiri, kaki bagian belakang tikus dipegang bersama ekor dengan menggunakan empat jari, tunggu sebelum tikus diletakkan diatas alas ram kawat dengan tetap pegang bagian ekor tikus agar tikus tidak berbalik ketangan pemegang (Mursiti 2014).

5. Mengorbankan tikus

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

G. Landasan Teori

Demam merupakan keadaan dimana suhu tubuh naik di atas suhu normal atau lebih dari $37,5^{\circ}\text{C}$ dan bisa menjadi manifestasi klinik awal dari suatu infeksi. Suhu tubuh pada manusia dikontrol oleh hipotalamus (Dipiro 2008). Demam dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak yaitu peradangan otak, meningitis, koma, atau juga bisa disebabkan karena adanya bahan-bahan toksik yang mempengaruhi hipotalamus. Penyakit yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, dan keadaan lingkungan bisa menjadi penyebab lain timbulnya demam (Sherwood 2001). Fase klinis dari demam ada 3 yaitu fase dingin (*chill*), fase demam (*faver*), dan fase kemerahan (*flush*) (Thompson 2005).

Demam dapat diterapi dengan menggunakan obat antipiretik antara lain paracetamol, ibuprofen, dan aspirin (Tjay & Rahardja 2007). Antipiretik digunakan untuk menghilangkan atau menurunkan demam (Newman 2002). Obat-obat antipiretik memiliki efek samping yang cukup merugikan bagi pasien karena jika digunakan dalam jangka waktu yang lama dan tidak sesuai dengan prosedurnya maka akan menyebabkan nekrosis hati (kelainan fungsi hati) (Tjay & Rahardja 2007).

Penggunaan obat tradisional dapat digunakan jika lebih menguntungkan dari pada penggunaan obat farmasetik. Obat tradisional juga telah digunakan masyarakat sebagai obat alternatif karena masyarakat menggunakan tanaman obat secara turun temurun. Rimpang bengle merupakan salah satu tanaman obat yang memiliki khasiat sebagai antipiretik (demam). Rimpang bengle digunakan secara empiris untuk mengobati demam pada manusia dengan 15 gram rimpang bengle yang segar lalu diparut, tambahkan setengah cangkir air panas (bisa diberi 2 sendok makan madu), diaduk merata lalu di peras dan disaring, minum 2 kali sehari (Herbie 2015). Menurut Astarina *et al.* (2013) dan Padmasari *et al.* (2013), rimpang bengle mengandung senyawa minyak atsiri, flavonoid, saponin, triterpenoid, dan tanin. Menurut Safira *et al.* (2012) dan Burdah (1996), golongan senyawa flavonoid yang ada di dalam rimpang bangle yaitu flavonol, auron dan isoflavon. Mekanisme flavonoid sebagai antipiretik yaitu dengan cara menekan $\text{TNF-}\alpha$ atau senyawa terkait dan menghambat asam arakhidonat yang berakibat

pada pengurangan kadar protaglandin sehingga mengurangi terjadinya demam (Taiwe *et al.* 2011). Menurut Hassan *et al.* (2012), saponin dapat menghambat enzim COX-2 sehingga produksi prostaglandin akan terhambat, kemudian kadar prostaglandin di dalam hipotalamus akan berkurang sehingga demam akan berkurang. Menurut Kumar *et al.* (2012), tanin dapat berkhasiat sebagai antipiretik dengan cara menghambat asam arakhidonat dalam biosintesis prostaglandin. Mekanisme minyak atsiri sebagai antipiretik yaitu dengan cara menghambat enzim COX-1 & COX-2 dalam pembentukan prostaglandin E2 atau dengan cara meningkatkan produksi zat antipiretik di dalam tubuh seperti vasopresin dan arginin (Paul & Devi 2015 ; Sakpakdeejaroen *et al.* 2014). Menurut Astarina *et al.* (2013), rimpang bangle mengandung alkaloid. Mekanisme alkaloid sebagai antipiretik diduga yaitu dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin sehingga kadar prostaglandin di dalam hipotalamus berkurang dan suhu tubuh akan turun (Garg & Saini 2016). Triterpenoid & steroid dapat digunakan sebagai antipiretik dengan cara menghambat enzim COX-2 sehingga prostaglandin yang terbentuk selama demam dapat dikurangi (Tanjaya 2015).

Ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ekstraksi dengan maserasi. Maserasi merupakan suatu proses penyarian simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu kamar (ruangan). Prinsip maserasi yaitu pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. (DepKes 2000). Kelebihan dari metode ini yaitu efektif untuk senyawa yang tidak tahan panas (terdegradasi karena panas), peralatan yang digunakan relatif sederhana, murah, dan mudah didapat (Sarker *et al.* 2006). Pelarut yang digunakan yaitu etanol. Etanol dengan konsentrasi 96% karena dapat melarutkan senyawa polar dan non-polar, tidak toksik, tidak mudah ditumbuhi mikroba, kapang maupun kuman (Inayati 2010). Etanol 96% dapat digunakan untuk menghilangkan pengotor yang tidak dapat larut pada kadar etanol yang rendah seperti protein, asam amino dan mineral (Fardhani 2014).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji aktivitas antipiretik dari ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 170-200 gram, alasannya

digunakan tikus jantan yaitu karena tikus jantan memiliki kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Keuntungan lain pada tikus jantan yaitu lebih bersifat tenang dan mudah ditangani serta memiliki sistem hormonal yang lebih stabil dibandingkan tikus betina sehingga dalam percobaan dapat memberikan hasil percobaan yang baik (Sugiyanto 1995). Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dengan penginduksian vaksin DTP-Hb karena dapat menimbulkan demam. Demam yang dihasilkan disebabkan oleh adanya kandungan toksin mikroba *Bordetella pertusis* dalam vaksin. Sebagai respons pertahanan tubuh, sel-sel mononuklear mengeluarkan sitokin pro-inflamasi yang mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Jong *et al.* 2001).

Suhu pada tikus diukur dengan menggunakan termometer. Termometer yang sering digunakan ada tiga, yaitu termometer air raksa, termometer bentuk strip, dan termometer digital. Termometer digital dipertimbangkan digunakan dalam penelitian karena mudah dibaca, pengukurannya dalam bentuk angka, waktu pengukuran yang singkat, dan saat selesai mengukur suhu akan ditandai dengan bunyi. Mengukur suhu dengan menggunakan termometer ada tiga cara yaitu melalui dubur (per rektal), di bawah lidah (sublingual), dan di ketiak (per axillar) dengan waktu pengukuran 3-5 menit. Pengukuran per rektal dipilih karena memberikan suhu lebih tepat, sedangkan sublingual dan axillar menghasilkan suhu masing-masing $\pm 0,50^{\circ}\text{C}$ dan 10°C lebih rendah daripada semestinya (Tjay *et al.* 2002).

H. Hipotesis

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

Pertama, ekstrak etanol rimpang bengle dosis 37,5 mg/kg BB, 75 mg/kg BB, dan 150 mg /kg BB mempunyai aktivitas antipiretik pada tikus putih jantan yang diuji dengan induksi vaksin DTP-HB-Hib

Kedua, dosis ekstrak etanol rimpang bengle dosis 150 mg/kg BB merupakan dosis efektif yang mempunyai aktivitas antipiretik terhadap tikus putih jantan yang diuji dengan induksi vaksin DTP-HB-Hib.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Sample dan Populasi

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rimpang bangle yang diperoleh dari Tawangmangu, Karanganyar Solo-Jawa Tengah.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini merupakan dosis yang akan digunakan sebagai aktivitas antipiretik yang dimiliki ekstrak etanol rimpang bangle pada tikus putih jantan yang diinduksi panas dengan vaksin DTP-HB-Hib setelah 5 jam penginduksian suhu tubuh diukur lalu dibagi menjadi 5 kelompok, kelompok kontrol positif (paracetamol dosis 45 mg/kg BB), kelompok kontrol negatif (CMC Na), dan ketiga kelompok berikutnya yaitu kelompok perlakuan (dosis 37,5 mg/kg BB, 75 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB). Untuk melihat efek dari masing-masing kelompok perlakuan, dilakukan pengukuran suhu tubuh melalui rektal tiap 30 menit sampai menit ke-120 dengan menggunakan termometer digital.

2. Klasifikasi variabel utama

Berdasarkan identifikasi variabel utama dahulu, dapat diidentifikasi ulang dengan berbagai variabel yaitu :

Variabel bebas dalam penelitian ini merupakan variabel yang digunakan untuk mempelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Dalam penelitian ini variabel bebas yang digunakan yaitu ekstrak rimpang bangle dengan variasi dosis.

Variabel tergantung dalam penelitian ini merupakan efek antipiretik ekstrak etanol rimpang bangle variabel akibat dari variabel utama.

Variabel kendali yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kondisi sample, kondisi hewan uji, waktu pengamatan, jenis kelamin, umur, dan kondisi peneliti. Variabel kendali dalam penelitian ini merupakan variabel yang

dipengaruhi oleh variabel tergantung agar hasil yang didapatkan tidak tersebar dan dapat diulang oleh peneliti lainnya.

3. Definisi operasional variabel utama

Demam adalah keadaan di mana suhu tubuh naik di atas suhu normal atau lebih 37° C dan bisa menjadi manifestasi klinik awal dari suatu infeksi.

Rimpang bangle adalah rimpang bangle yang diperoleh dari Tawangmangu, Karanganyar Solo-Jawa Tengah yaitu dengan ciri-ciri rimpang bangle agak bulat pendek, tidak banyak bercabang, kulit luar berwarna coklat muda, dan daging rimpang bangle berwarna orange tua atau kecoklatan.

Serbuk rimpang bangle adalah rimpang bangle yang diperoleh kemudian dicuci dengan air mengalir yang bertujuan agar menghilangkan kotoran yang masih menempel, kemudian dirajang, lalu keringkan dengan cara menjemur rimpang bangle pada tempat yang terlindungi agar dapat kering angin, rimpang bangle yang telah kering kemudian diserbuk dan diayak dengan ayakan No 40.

Ekstrak etanol rimpang bangle adalah ekstrak kental yang diperoleh dari penyarian serbuk rimpang bangle dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% yang kemudian diuapkan pada *rotary evaporator* hingga ekstrak menjadi kental.

Vaksin DTP-HB-Hib merupakan suatu vaksin yang mempunyai reaksi, yang mampu menimbulkan demam sehingga pada penelitian ini digunakan sebagai penginduksi demam.

Aktivitas antipiretik merupakan kemampuan ekstrak etanol rimpang bangle sebagai antipiretik.

Kadar suhu merupakan suatu kadar yang diperoleh dari hasil pengukuran suhu tubuh melalui rektal dengan termometer digital.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Dalam membuat ekstrak rimpang bangle dan ekstrak etanol 96% digunakan beberapa alat sebagai berikut oven, neraca analitik, botol maserasi, *rotary evaporator*, beaker glass, ayakan 40 mesh, dan kain flanel.

Alat yang digunakan dalam uji antipiretik ekstrak rimpang bangle yaitu timbangan, neraca analitik, spuit injeksi, beaker glass, sarung tangan, stopwatch, dan termometer digital.

2. Bahan

2.1 Bahan sample. Bahan sample yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rimpang bangle yang diperoleh dari Tawangmangu, Karanganyar Solo-Jawa Tengah yang dipanen umur 9-12 bulan setelah tanam.

2.2 Bahan kimia. Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini yaitu etanol 96% (sebagai cairan penyari), paracetamol (sebagai kontrol positif), CMC Na (sebagai kontrol negatif), vaksin DTP-HB-Hib (sebagai induksi panas).

2.3 Hewan uji. Hewan uji yang akan digunakan dalam penelitian ini merupakan tikus putih jantan yang berumur 2-3 bulan dengan kisaran berat badan 150-200 gram yang didapatkan dari Laboratorium Farmakologi Universitas Setia Budi Surakarta.

D. Jalannya Penelitian

1. Determinasi tanaman

Determinasi pada tanaman (sample) bertujuan untuk memastikan bahwa tanaman (sample) yang diambil benar rimpang bangle, serta dibuktikan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta.

2. Pengambilan bahan

Bahan atau sample tanaman rimpang bangle diperoleh dari Tawangmangu, Karanganyar Solo-Jawa Tengah sebanyak ± 5 kg.

3. Pembuatan serbuk rimpang bangle

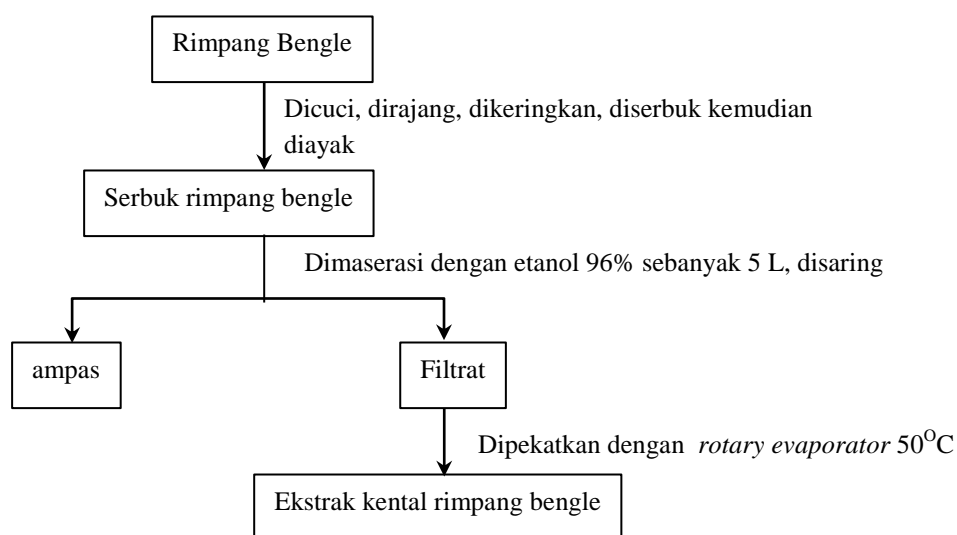
Rimpang bangle yang telah dibersihkan kemudian dipotong-potong dan dikeringkan. Tujuan dilakukan proses pengeringan yaitu untuk mengurangi kadar air agar tidak mudah ditumbuhi oleh kapang atau mikroorganisme dan untuk menghilangkan aktivitas enzim yang dapat mengurangi zat aktif dan memudahkan proses penggilingan maupun penyimpanan. Proses pengeringan dilakukan dengan alat oven pada suhu $\pm 50^{\circ}$ C. Rimpang bangle yang telah kering

kemudian blander atau digiling dan diayak dengan ayakan nomor 40, lalu disimpan dalam tempat kering dan tertutup rapat (Anita 2017).

4. Pembuatan ekstrak serbuk rimpang bengle

Pembuatan ekstrak etanol rimpang bengle dibuat dengan menggunakan metode maserasi. Dengan cara menimbang serbuk rimpang bengle sebanyak ± 500 gram. Masukkan serbuk rimpang bengle kedalam botol maserasi dan tambahkan etanol 96 % dengan perbandingan 1:10. Ekstraksi dilakukan pada botol kaca gelap yang kedap cahaya. Rendam selama 6 jam pertama sambil sekali-kali dikocok atau diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Ulangi proses penyarian sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Kumpulkan maserat, kemudian uapkan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Hitung rendamen yang diperoleh yaitu presentase bobot (b/b) antara rendamen dengan bobot serbuk simplisia yang digunakan dengan penimbangan (DepKes 2008).

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



Gambar 3. Cara Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Bengle

5. Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle

Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Serbuk rimpang bengle ditimbang sebanyak 2 gram masukkan ke dalam *moisture balance* dengan suhu 105°C,

percobaan dilakukan hingga diperoleh bobot konstan. Kadar susut pengeringan ekstrak dan serbuk simplisia tidak boleh lebih dari 10 % (DepKes 1995)

6. Penetapan kadar air

Penetapan kadar air dilakukan dengan alat *Sterling-Bidwell*, serbuk ditimbang sebanyak 200 gram kemudian dimasukkan dalam labu alas bulat pada alat *Sterling-Bidwell*, kemudian masukkan \pm 200 ml toluen jenuh air ke dalam labu, pasang rangkaian alat. Masukkan toluen jenuh air ke dalam tabung penerima melalui pendingin hingga leher alat penampung. Panaskan labu selama 15 menit. Setelah toluen mendidih, atur penyulingan dengan kecepatan \pm 2 tetes tiap detik, hingga sebagian air tersuling, kemudian naikan kecepatan penyulingan hingga 4 tetes tiap detik. Setelah semua air tersuling, bagian dalam pendingin dicuci dengan toluen jenuh air, sambil dibersihkan dengan sikat tabung yang disambungkan pada sebuah kawat tembaga dan telah dibasahi dengan toluen jenuh air. Lanjutkan penyulingan selama 5 menit. Dinginkan tabung penerima hingga suhu ruang. Jika ada tetes air yang melekat, gosok tabung pendingin dengan karet yang diikatkan pada sebuah kawat tembaga dan dibasahi dengan toluen jenuh air turun. Baca volume air setelah air dan toluen memisah sempurna. Kadar air dihitung dalam % v/b tidak lebih dari 10 % (DepKes 2008).

$$\text{Kadar air} = \frac{\text{Volume terbaca}}{\text{Bobot serbuk awal}} \times 100\%$$

7. Uji bebas etanol

Pengujian kandungan etanol dari ekstrak rimpang bengle dilakukan untuk membuktikan bahwa ekstrak etanol rimpang bengle telah bebas dari etanol. Uji ini dilakukan dengan cara uji esterifikasi etanol menggunakan reagen H_2SO_4 pekat dan CH_3COOH kemudian dipanaskan, jika ekstrak rimpang bengle tidak ada bau kas etanol dari etil asetat maka ekstrak rimpang bengle bebas dari etanol (DepKes 2008).

8. Identifikasi kandungan kimia ekstrak rimpang bengle

8.1 Uji flavonoid. Identifikasi flavonoid dilakukan dengan cara melarutkan 5 ml ekstrak pekat rimpang bengle ke dalam tabung reaksi dan tambahkan 0,1 gram serbuk Mg dan 5 tetes HCL pekat, 2 ml amil alkohol,

kemudian dikocok dan biarkan memisah. Jika terjadi warna merah, kuning atau jingga pada lapisan amil alkohol maka flavonoid positif (Ciulei 1984).

8.2 Uji saponin. Identifikasi saponin dilakukan dengan cara melarutkan 0,05 mg sample rimpang bengle ke dalam 20 ml air, kemudian panaskan dan saring, masukkan 1 tetes HCL 2 N lalu kocok kuat-kuat selama 10 detik kemudian dibiarkan selama 10 detik (Ciulei 1984).

8.3 Uji tanin. Identifikasi tanin dengan cara melarutkan 0,05 mg rimpang bengle dalam 20 ml air. Kemudian dididihkan dan disaring lalu filtrat ditambah 2-3 tetes larutan FeCl_3 1 %. Jika terbentuk warna hitam kebiruan atau hijau berarti hasil positif (Ciulei 1984).

8.4 Minyak atsiri. Larutan uji sebanyak 1 mL dipipet lalu diuapkan di atas cawan porselen hingga diperoleh endapan. Hasil positif minyak atsiri jika ditandai dengan bau khas yang dihasilkan oleh residu dari tanaman tersebut (Ciulei 1984).

8.5 Alkaloid. Identifikasi alkaloid dilakukan dengan metode Mayer dan Dragendorff. 0,5 gram ekstrak pekat rimpang bengle ditambah 1 ml HCL 2 M dengan 9 ml aquadest dipanaskan selama 2 menit, dinginkan dan saring. Filtrat dibagi menjadi 3 bagian, masing-masing ditambah pereaksi Mayer dan Dragendorff. Hasil positif uji Mayer ditandai dengan terbentuknya endapan putih, sedangkan uji Dragendorff ditandai dengan terbentuknya endapan coklat muda hingga kuning (Ciulei 1984).

8.6 Triterpenoid & Steroid. Identifikasi terpenoid dan steroid dilakukan dengan melarutkan ekstrak pekat rimpang bengle dalam 0,5 ml kloroform, kemudian menambahkan 0,5 ml anhidrida asetat dan tambahkan 2 ml H_2SO_4 pekat melalui dinding tabung. Hasil positif triterpenoid jika terbentuknya cincin kecoklatan dan hasil positif steroid ditandai dengan terbentuknya cincin hujau kebiruan (Ciulei 1984).

9. Pembuatan larutan dan penetapan dosis

9.1 Larutan CMC Na 1 %. Ditimbang 1 gram CMC Na lalu dimasukkan kedalam cawan penguap tambahkan air suling secukupnya dan panaskan hingga mengembang. Kemudian pindahkan kedalam mortir lalu gerus hingga sambil

menambahkan air suling sedikit demi sedikit hingga 100 ml dan kemudian aduk hingga homogen (Andriyani 2017).

9.2 Pembuatan suspensi paracetamol 1 %. Ditimbang 1 gram paracetamol dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam mortir yang berisi 100 ml CMC Na, lalu gerus hingga homogen (Andriyani 2017).

9.3 Pembuatan sediaan uji. Ditimbang 3 gram ekstrak rimpang bengle dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam mortir yang berisi 100 ml CMC Na, lalu diaduk sampai homogen (Andriyani 2017).

9.4 Penetapan dosis paracetamol. Paracetamol harus memberikan pengurangan respon karena akan digunakan sebagai kontrol positif. Dosis yang digunakan pada manusia normal yaitu 500 mg/70 kg BB manusia, kemudian dikonversikan pada tikus dan diperoleh dosis 45 mg/kg BB. Hasil konversi dosis paracetamol akan digunakan sebagai kontrol positif (Andriyani 2017).

9.5 Penetapan dosis ekstrak. Berdasarkan hasil orientasi dosis yang setara dengan dosis lazim yang digunakan di dalam masyarakat yaitu, 15 gram rimpang bengle segar atau setara dengan 4 gram serbuk rimpang bengle.

10. Prosedur pengujian efek antipiretik

Kesatu, sebelum perlakuan hewan uji di adaptasi terlebih dahulu di dalam ruangan percobaan selama 1 minggu, kemudian setelah diadaptasi hewan uji dipuasakan selama ± 8 jam dan dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan.

Kedua, ukur suhu rektal tikus terlebih dahulu untuk mengetahui suhu normal baru, kemudian baru diinduksi vaksin DTP-HB-Hib 0,2 ml/kg BB melalui intramuskular.

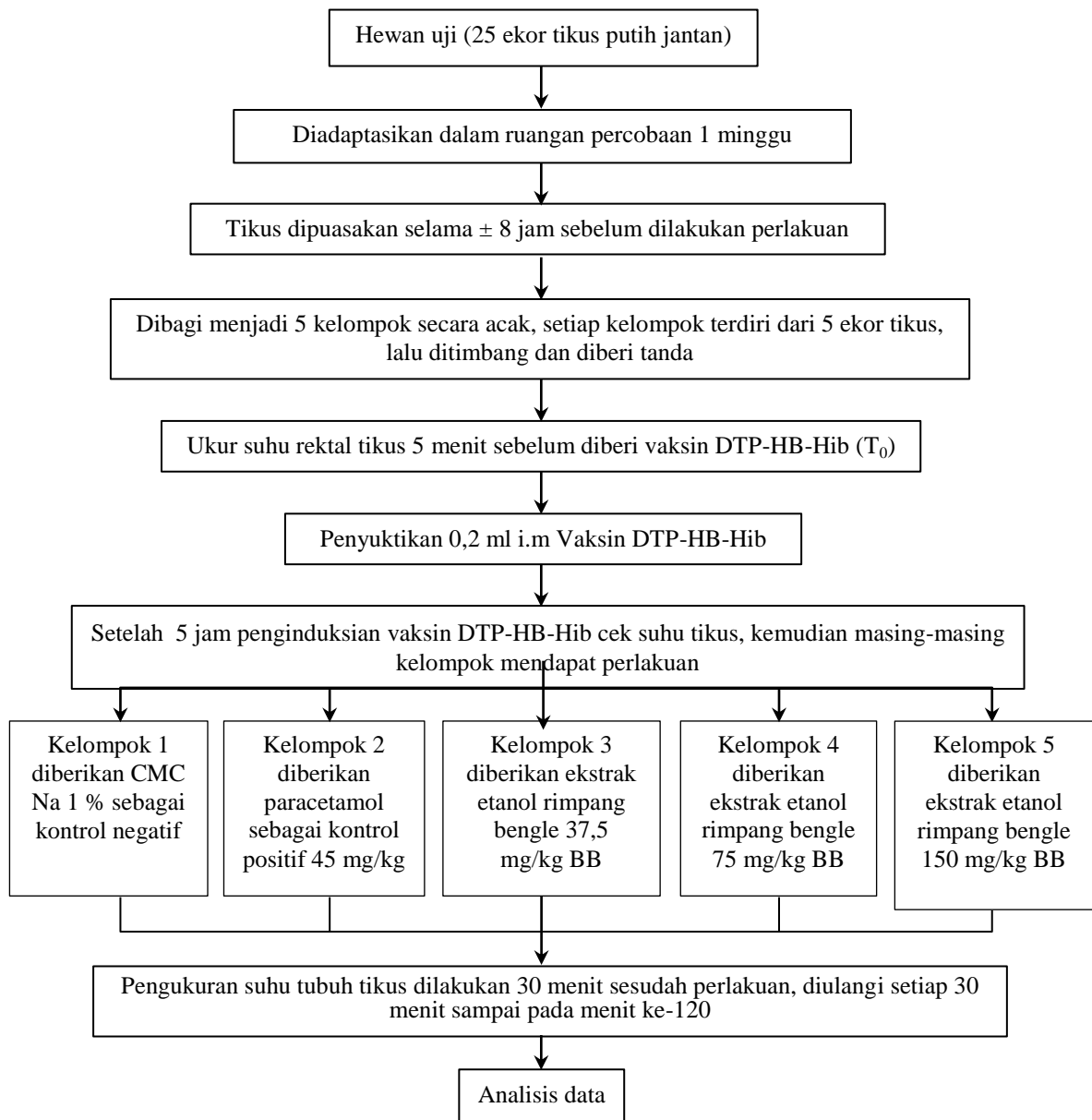
Ketiga, ukur kembali suhu rektal hewan uji setelah 5 jam penginduksian vaksin DTP-HB-Hib.

Keempat, setelah 5 jam penginduksian vaksin DTP-HB-Hib, masing-masing kelompok mendapatkan perlakuan yaitu:

- Kelompok 1 diberikan CMC Na 1 % sebagai kontrol negatif
- Kelompok 2 diberikan paracetamol 45 mg/kg BB sebagai kontrol positif
- Kelompok 3 diberikan ekstrak rimpang bengle 37,5 mg/kg BB
- Kelompok 4 diberikan ekstrak rimpang bengle 75 mg/kg BB

e. Kelompok 5 diberikan ekstrak rimpang bengle 150 mg/kg BB

Kelima, Untuk melihat efek dari masing-masing kelompok perlakuan, dilakukan pengukuran suhu tubuh melalui rektal tiap 30 menit sampai menit ke-120 dengan menggunakan termometer digital.



Gambar 4. Cara kerja uji antipiretik

Daya antipiretik (DAP) obat ditunjukkan oleh kemampuan dalam menghambat peningkatan suhu tubuh pada tikus yang dihasilkan akibat induksi Vaksin DTP-HB-Hib. Hitung AUC (*Area Under Curve*) dan DAP (Daya Antipiretik).

Rumus untuk menghitung data AUC dan daya antipiretik :

$$AUC_{tn-1}^{tn} = \frac{V_{tn} + V_{tn-1}}{2} (t_n - t_{n-1})$$

Keterangan :

AUC_{tn-1}^{tn} = luas daerah dibawah kurva persentase suhu tubuh terhadap waktu kelompok perlakuan

V_{t_n} = Suhu tubuh pada t_n ($^{\circ}\text{C}$)

$V_{t_{n-1}}$ = Suhu tubuh pada t_{n-1} ($^{\circ}\text{C}$)

$$\%DAP = \frac{AUC_k - AUC_p}{AUC_k} \times 100\%$$

Keterangan :

AUC_k : AUC suhu tubuh rata-rata terhadap waktu untuk kontrol negatif

AUC_p : AUC suhu tubuh rata-rata terhadap waktu untuk kelompok perlakuan tiap individu

DAP : Daya Antipiretik

E. Analisis Data

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

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Identifikasi Tanaman Rimpang Bengle

1. Determinasi tanaman rimpang bengle (*Zingiber purpureum* Roxb)

Determinasi tanaman dilakukan bertujuan untuk mengetahui kebenaran tanaman dan untuk menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan serta kemungkinan tercampurnya bahan dengan tanaman lain. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta diperoleh hasil bahwa sampel yang diteliti adalah benar tanaman rimpang bangle (*Zingiber Purpureum* Roxb). Hasil determinasi yaitu sebagai berikut :

1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23b-24b-25b-26b-27b-28b-29b-30b-31b-32b-33b-34b-35b-36b-37b-38b-39b-41b-42b-44b-45b-46e-50b-51b-53b-54b-56b-57b-58b-59b-72b-73b-74a-75b-76b-333b-334b-335b-336a-337b-338a-339b 340a.207.*Zingiberaceae*.1a-2b-6a.1.*Zingiber*.1a-2a-3b-4b.*Zingiber montanum* (J. Koenig) Link ex A. Dietr. Hasil determinasi dapat dilihat pada lampiran 1.

2. Pengumpulan dan pengeringan rimpang bengle

Tabel 1. Perhitungan rendemen simplisia rimpang bengle

Bobot basah (gram)	Bobot simplisia (gram)	Rendemen % b/b
5000	1255	25,10

Rimpang bangle yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Tawangmangu, Karanganyar Solo Jawa Tengah pada bulan Desember 2017. Rimpang bengle dikeringkan pada oven dengan suhu 50°C. Pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar air dan mencegah adanya perubahan kimiawi yang dapat menurunkan mutu dan untuk menghindari tumbuhnya jamur dan bakteri. Ciri-ciri simplisia yang baik yaitu warna simplisia tidak berbeda dengan warna bahan sebelum dikeringkan, yaitu warna kuning sesuai warna bahan basahnya (Manalu 2011). Hasil perhitungan rendemen simplisia ada di lampiran 5.

3. Hasil pembuatan serbuk rimpang bengle

Rimpang bengle yang sudah kering kemudian dihaluskan menggunakan mesin penggiling dan diayak dengan ayakan nomor 40 agar mendapatkan serbuk dengan derajat kehalusan agak kasar dan agar mendapatkan serbuk yang seragam ukurannya (Depkes 2008). Hasil rendemen serbuk simplisia dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perhitungan rendemen serbuk rimpang bengle

Bobot simplisia (gram)	Bobot serbuk simplisia (gram)	Rendemen % b/b
1255	812	64,70

Hasil persentase bobot kering terhadap bobot basah rimpang bengle adalah 64,70 % b/b. Hasil perhitungan rendemen serbuk rimpang bengle dapat dilihat pada Lampiran 5.

B. Ekstraksi

1. Hasil pembuatan ekstrak etanol rimpang bengle

Serbuk rimpang bengle diekstraksi dengan metode maserasi karena metode maserasi sederhana dan cocok untuk senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan (Depkes 2000). Pelarut etanol 96% digunakan karena dapat melarutkan senyawa polar maupun non polar, tidak toksik, dan dapat menghilangkan pengotor seperti protein (asam amino), dan mineral (kalium) yang tidak larut pada kadar etanol yang rendah (Inayati 2010 ; Fardhani 2014). Proses maserasi dilakukan pada wadah kaca gelap agar terhindar dari sinar matahari secara langsung, wadah yang digunakan juga harus tertutup untuk menghindari etanol menguap pada suhu kamar. Maserat yang didapatkan kemudian dipekatkan dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 40° C. Tujuan dari evaporasi yaitu untuk meningkatkan konsentrasi padatan dari suatu bahan, dan untuk mengurangi volume pelarut hingga batas tertentu tanpa menyebabkan senyawa-senyawa berkhasiat pada bahan hilang (Sarker *et al.* 2006).

Tabel 3. Rendemen ekstrak etanol rimpang bengle

Bobot serbuk (gram)	Bobot ekstrak (gram)	Rendemen % b/b
100	19,04	19,04

2. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle

Tabel 4. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle

Bahan	Replikasi	Susut pengeringan (%)	Rata-rata susut pengeringan \pm SD
Serbuk rimpang bangle	1	4,5	4,30 \pm 0,17
	2	4,2	
	3	4,2	
Ekstrak rimpang bangle	1	5,6	5,53 \pm 0,05
	2	5,5	
	3	5,5	

Susut pengeringan merupakan pengurangan berat bahan setelah dikeringkan dengan cara yang telah ditetapkan (Depkes 2008). Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle diukur dengan menggunakan alat *moisture balance* pada suhu 105°C. Penetapan susut pengeringan dilakukan untuk melihat apakah kadar lembab pada serbuk dan ekstrak kurang dari 10% sehingga jamur dan bakteri pada saat penyimpanan tidak dapat tumbuh. Kadar lembab yang terlalu tinggi dapat menurunkan kualitas simplisia tersebut. Berdasarkan hasil penetapan susut pengeringan maka dapat disimpulkan serbuk dan ekstrak rimpang bengle memenuhi syarat yaitu tidak lebih dari 10% (DepKes 1995). Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak rimpang bengle dapat dilihat pada tabel 4.

3. Hasil pengujian kadar air

Penetapan kadar air serbuk rimpang bengle dilakukan menggunakan alat *Sterling-Bidwell* dengan cairan pembawa xylen, karena xylen memiliki kemampuan titik didih yang lebih tinggi dibandingkan air dan tidak tercampur dengan air sehingga memudahkan dalam penetapan kadar air. Hasil penetapan kadar air serbuk rimpang bangle dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil penetapan kadar air serbuk rimpang bengle

Bobot serbuk (gram)	Volume terbaca (ml)	Kadar (% b/v)
200	2,8	1,40
200	2,3	1,15
200	2,3	1,15
Rata-rata \pm SD		1,23 \pm 0,14

Kadar air serbuk rimpang bengle sudah memenuhi syarat yaitu kurang dari 5 % b/v, sehingga dapat mencegah terjadinya reaksi enzimatik di mana dapat menyebabkan pembusukan pada serbuk rimpang bengle yang disebabkan oleh

adanya jamur dan bakteri dan juga dapat terjadi perubahan kimia yang juga dapat menurunkan kualitas simplisia (DepKes 1995). Perhitungan kadar air dapat dilihat pada lampiran 6.

4. Hasil uji bebas etanol

Tabel 6. Hasil uji bebas etanol ekstrak rimpang bengle

Hasil positif (Kurniawati 2015)	Hasil uji
Tercium bau ester khas dari etil asetat	Tidak tercium bau ester khas dari etil asetat

Ekstrak harus bebas dari etanol karena jika masih ada etanol dikhawatirkan akan mempengaruhi pengujian aktifitas farmakologi dari ekstrak pada hewan uji. Hasil uji bebas etanol ekstrak rimpang bengle menunjukkan bahwa ekstrak rimpang bengle tidak tercium bau ester khas etil asetat, sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak diperbolehkan untuk digunakan ke tahap selanjutnya (Kurniawati 2015). Hasil dapat dilihat pada lampiran 11.

5. Hasil identifikasi kandungan ekstrak dan serbuk rimpang bengle

Identifikasi kandungan kimia terhadap ekstrak dan serbuk rimpang bengle bertujuan untuk menetapkan kebenaran kandungan kimia yang terkandung di dalam rimpang bengle. Identifikasi senyawa dilakukan terhadap flavonoid, saponin, tanin, minyak atsiri, alkaloid, triterpenoid, dan steroid dibuktikan di Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Hasil identifikasi dapat dilihat pada tabel 7. Gambar dapat dilihat pada lampiran 7 dan 8.

Tabel 7. Hasil identifikasi kandungan senyawa ekstrak dan serbuk rimpang bengle

Nama Senyawa	Keterangan	Ekstrak	Serbuk
Flavonoid	Warna jingga yang terbentuk pada lapisan amil alkohol menunjukkan adanya senyawa flavonoid (Ciulei 1984).	+	+
Saponin	Timbulnya busa hingga selang waktu 10 detik menunjukkan adanya senyawa saponin (Ciulei 1984).	+	+
Tanin	Terbentuknya warna hitam kebiruan menunjukkan adanya senyawa tanin (Ciulei 1984).	+	-
Minyak atsiri	Timbulnya bau khas oleh residu dari tanaman tersebut menunjukkan adanya minyak atsiri (Ciulei 1984).	+	+
Alkaloid	ditandai terbentuknya endapan coklat muda hingga kuning pada pereaksi dragendorff dan endapan putih pada pereaksi mayer (Ciulei 1984)	+	+
Triterpenoid	Terbentuknya cincin berwarna coklat (Ciulei 1984).	+	+
Steroid	Terbentuknya cincin biru kehijauan (Ciulei 1984).	-	-

Keterangan :

+ mengandung senyawa

- tidak mengandung senyawa

Hasil identifikasi kandungan senyawa ekstrak dan serbuk rimpang bengle, bahwa rimpang bengle mengandung flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, minyak atsiri, dan alkaloid. Menurut Astarina *et al.* (2013) dan Padmasari *et al.* (2013), rimpang bengle positif mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, alkaloid dan minyak atsiri. Menurut Safira *et al.* (2012) dan Burdah (1996) senyawa flavonoid yang ada di dalam rimpang bengle yaitu flavonoid golongan flavonol, auron dan isoflavon. Minyak atsiri pada rimpang bengle mengandung fenol butil seperti (E)-1-(3,4-dimetoksifenil) butadiene (DMPBD), terpinen 4-ol dan golongan terpenoid (Jeenapongsa *et al.* 2003 ; Pattanaseree 2005).

C. Hasil uji Efek Antipiretik

Uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol rimpang bengle dilakukan pada tikus putih jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat 170-200 gram. Pada perlakuan hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 hingga 5 diberikan perlakuan secara berturut-turut.

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan, yang telah dipuasakan \pm 8 jam dibuat demam dengan metode induksi vaksin DTP-HB-Hib yang diberikan secara i.m pada tikus. Mekanisme vaksin DTP-HB-Hib dalam menyebabkan demam yaitu disebabkan oleh adanya kandungan toksin mikroba *Bordetella pertusis* dalam vaksin. Sebagai respon pertahanan tubuh, sel-sel mononuklear mengeluarkan sitokin yang mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Jong *et al.* 2001).

Paracetamol digunakan sebagai kontrol positif pada penelitian ini. Paracetamol merupakan obat antipiretik yang umum digunakan di masyarakat. Paracetamol digunakan sebagai kontrol positif karena absorpsi paracetamol sempurna dan cepat dalam saluran cerna. Konsentrasi tinggi dalam plasma dicapai dalam waktu 30 menit (Wilmana & Sulistia 2007).

Pengukuran suhu tubuh pada tikus menggunakan termometer digital melalui rektal. Termometer digital digunakan karena relatif cepat yaitu hanya dalam waktu 1 menit, mudah dalam penggunaannya dan dalam pembacaan hasil lebih jelas.

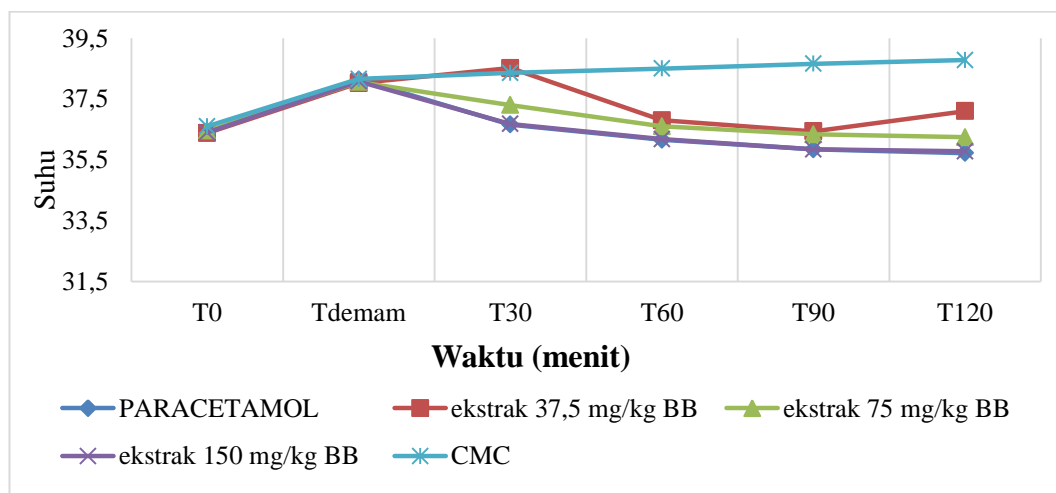
Data yang diperoleh dalam penelitian ini berupa suhu rektal normal (T_0) sebelum tikus diinduksi demam, suhu demam 5 jam setelah pemberian vaksin DTP-HB-Hib dan suhu setiap 30 menit setelah perlakuan selama 120 menit. Data rata-rata suhu rektal tikus pada tabel 8. Grafik rata-rata setiap waktu pengukuran pada suhu rektal tikus dapat dilihat pada gambar 5. Data rata-rata suhu rektal tikus pada tabel 8. Grafik rata-rata setiap waktu pengukuran pada suhu rektal tikus dapat dilihat pada gambar 5. Data hasil rata-rata perhitungan AUC total dilihat pada tabel 9. Data hasil persentase daya antipiretik (DAP) dilihat pada tabel 10.

Tabel 8. Rata-rata suhu rektal tikus

Kelompok	Rata-rata suhu rektal ($^{\circ}\text{C}$)					
	T_0	T_{demam}	T_{30}	T_{60}	T_{90}	T_{120}
I	36.60 ± 0.22	38.16 ± 0.20	38.36 ± 0.25	38.50 ± 0.23	38.66 ± 0.21	38.78 ± 0.16
II	36.42 ± 0.27	38.14 ± 0.30	36.66 ± 0.15	36.16 ± 0.18	35.84 ± 0.32	35.72 ± 0.30
III	36.38 ± 0.25	38.02 ± 0.22	38.52 ± 0.14	36.80 ± 0.20	36.44 ± 0.15	37.10 ± 0.31
IV	36.46 ± 0.20	38.06 ± 0.24	37.30 ± 0.46	36.60 ± 0.15	36.34 ± 0.18	36.24 ± 0.23
V	36,40 ± 0.17	38.08 ± 0.39	36.68 ± 0.19	36.18 ± 0.08	35.84 ± 0.25	35.78 ± 0.25

Keterangan :

- I = Kontrol negatif (CMC Na)
- II = Kontrol positif (Paracetamol 45 mg/kg BB)
- III = Ekstrak rimpang bengle 37,5 mg/kg BB
- IV = Ekstrak rimpang bengle 75 mg/kg BB
- V = Ekstrak rimpang bengle 150 mg/kg BB



Gambar 5. Grafik rata-rata suhu rektal tikus

Kelompok kontrol negatif yang diberikan CMC Na, pada grafik gambar 5 menunjukkan adanya kenaikan suhu konstan hingga menit ke-120, berbeda dengan kontrol positif yang menunjukkan penurunan suhu tubuh konstan dari menit ke-30 hingga menit ke-120. Kenaikan suhu disebabkan karena adanya penyuntikan vaksin DTP-HB-Hib yang mengandung pirogen. Keadaan demam pada tikus terjadi akibat pirogen masuk ke dalam darah dan berikatan dengan reseptor di dalam *nucleus preoptik hypothalamic anterior*, sehingga kadar prostaglandin meningkat dan mengakibatkan peningkatan suhu tubuh di hipotalamus (Hay *et al.* 2009). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian CMC tidak dapat menurunkan suhu tubuh pada tikus saat demam.

Kelompok kontrol positif dengan diberikan parasetamol 45 mg/kg BB. Pada grafik terlihat efek antipiretik sudah mulai terlihat pada menit ke-30 hingga menit ke-120. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa parasetamol sebagai pembanding dapat menurunkan suhu tubuh saat demam pada tikus. Mekanisme kerja parasetamol dalam menimbulkan kerja antipiretik yaitu dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin sehingga suhu tubuh akan menurun (Wilmana & Sulistia 2007). Absorpsi parasetamol sangat cepat di usus (Tjay & Rahardja 2007). Parasetamol cepat dan sempurna di absorpsi pada saluran cerna. Konsentrasi tinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam (Freddy 2007).

Hasil dari kelompok perlakuan ekstrak etanol rimpang bengle dosis 37,5 mg/kg BB dibandingkan dengan kontrol negatif, pada menit ke-60 sudah mengalami penurunan suhu tubuh, kemudian suhu naik kembali pada menit ke-120. Sedangkan pada kontrol positif penurunan suhu dimulai sejak menit ke-30 hingga menit ke-120. Hal ini diduga karena efek dari pirogen vaksin DTP-HB-Hib masih bekerja secara dominan dan ekstrak pada dosis 37,5 mg/kg BB telah di eliminasi di dalam darah.

Hasil kelompok yang diberikan ekstrak etanol rimpang bengle 75 mg/kg BB dan ekstrak etanol rimpang bengle 150 mg/kg BB, adanya penurunan suhu yang konstan pada menit ke-30 hingga menit ke-120 seperti kontrol positif (parasetamol). Hal ini diduga disebabkan karena semakin besar dosis ekstrak

etanol rimpang bengle maka semakin besar pula kemampuan menurunkan suhu tubuh pada tikus.

Tabel 9. Hasil perhitungan rata-rata AUC

Kelompok perlakuan	Rata-rata AUC \pm SD
Kontrol negatif (CMC Na)	1154,925 ^{ab} \pm 0,624
Kontrol positif (Paracetamol)	1093,375 ^a \pm 1,511
Ekstrak 37,5 mg/kg BB	1113,050 ^{ab} \pm 3,826
Ekstrak 75 mg/kg BB	1105,950 ^{ab} \pm 2,117
Ekstrak 150 mg/kg BB	1093,650 ^a \pm 2,566

a : Berbeda bermakna dengan kontrol negatif

b : Berbeda bermakna dengan kontrol positif

Berdasarkan tabel 9. Menunjukkan harga AUC dari yang terkecil hingga yang terbesar. Data dari masing-masing perlakuan di atas digunakan untuk menghitung % daya antipiretik (DAP), semakin kecil nilai AUC maka DAP semakin baik. Setelah didapatkan data AUC dari masing-masing perlakuan, kemudian data AUC digunakan untuk mengetahui persentase daya antipiretik. Daya antipiretik digunakan untuk mengetahui seberapa besar kemampuan tiap senyawa uji dalam menghambat demam pada tikus yang diinduksi 0,2 ml vaksin DTP-HB-Hib.

Analisis data rata-rata hasil perhitungan AUC uji antipiretik dengan statistik, untuk melihat adanya perbedaan secara nyata dari aktivitas antipiretik antara kelompok perlakuan. Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* menunjukkan bahwa data rata-rata hasil perhitungan AUC uji antipiretik terdistribusi normal dengan signifikansi ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa rata-rata hasil perhitungan AUC uji antipiretik terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dengan nilai signifikansi ($p < 0,05$), dilanjutkan dengan uji *Tukey* dan hasil menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif. Hasil analisis data menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang bengle mempunyai aktivitas sebagai antipiretik.

Tabel 10. Hasil rata-rata persentase daya antipiretik tiap kelompok

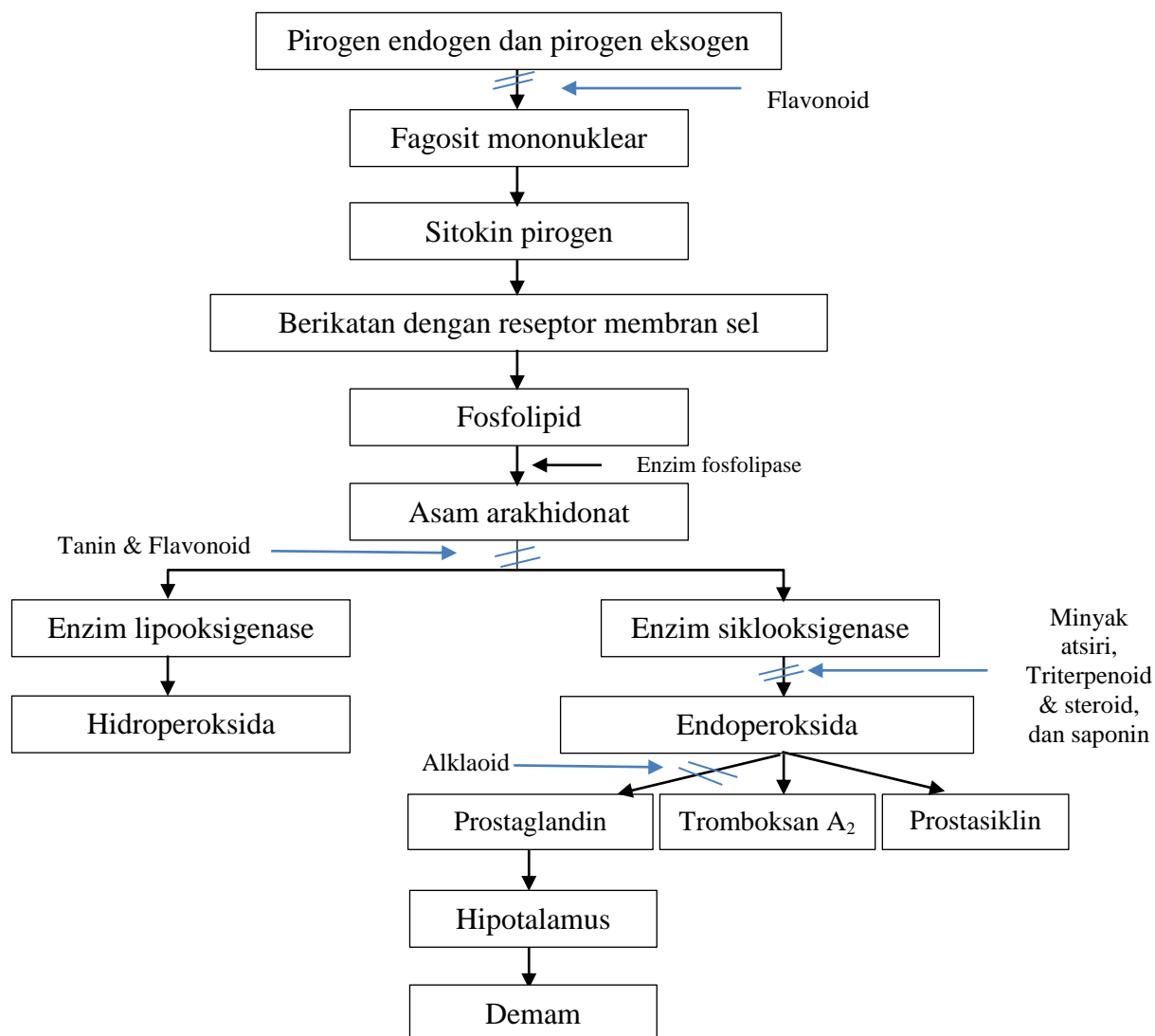
Kelompok perlakuan	Rata-rata % DAP \pm SD
Kontrol positif (Paracetamol)	5,445 \pm 0,396
Ekstrak 37,5 mg/kg BB	3,032 \pm 0,500
Ekstrak 75 mg/kg BB	4,271 \pm 0,869
Ekstrak 150 mg/kg BB	5,388 \pm 0,492

Hasil persentase daya antipiretik pada tabel 10 menunjukkan bahwa rata-rata prosentase daya antipiretik kelompok kontrol positif (Paracetamol) sebesar 5,318 %, dan rata-rata persentase daya antipiretik pada kelompok perlakuan ekstrak etanol rimpang bangle dosis 37,5 mg/kg BB sebesar 3,578 %, dosis 75 mg/kg BB sebesar 4,232 % dan dosis 150 mg/kg BB sebesar 5,300 %. Rata-rata persentase daya antipiretik tertinggi ditunjukkan pada kelompok kontrol positif paracetamol, hal ini terjadi karena paracetamol telah terbukti sebagai antipiretik secara klinis. Dosis ekstrak etanol rimpang bangle 150 mg/kg BB yang sebanding dengan kontrol positif.

Penurunan suhu tubuh tikus rata-rata disebabkan karena efek antipiretik dari ekstrak rimpang bangle yang diduga karena adanya kandungan senyawa alkaloid, tanin, saponin, triterpenoid, flavonoid golongan flavonol, auron dan isoflavon di dalam rimpang bangle (Safira *et al.* 2012 & Burdah 1996). Minyak atsiri golongan fenol butil seperti (E)-1-(3,4-dimetoksifenil) buradiena (DMPBD), sabenene terpinen-4-ol & golongan terpenoid (Jeenapongsa *et al.* 2003 ; Pattanaseree 2005).

Menurut Safira *et al.* (2012) dan Burdah (1996), golongan senyawa flavonoid yang ada di dalam rimpang bangle yaitu flavonol, auron dan isoflavon. Mekanisme flavonoid sebagai antipiretik yaitu dengan cara menekan TNF- α atau senyawa terkait dan menghambat asam arakhidonat yang berakibat pada pengurangan kadar prostaglandin sehingga mengurangi terjadinya demam (Taiwe *et al.* 2011). Menurut Hassan *et al.* (2012), saponin dapat menghambat enzim COX-2 sehingga produksi prostaglandin akan terhambat, kemudian kadar prostaglandin di dalam hipotalamus akan berkurang sehingga demam akan berkurang. Menurut Kumar *et al.* (2012), tanin dapat berkhasiat sebagai antipiretik dengan cara menghambat asam arakhidonat dalam biosintesis prostaglandin. Mekanisme minyak atsiri sebagai antipiretik yaitu dengan cara menghambat enzim COX-1 & COX-2 dalam pembentukan prostaglandin E2 atau dengan cara meningkatkan produksi zat antipiretik di dalam tubuh seperti vasopresin dan arginin (Paul & Devi 2015 ; Sakpakdeejaroen *et al.* 2014). Menurut Astarina *et al.* (2013), rimpang bangle mengandung alkaloid. Mekanisme alkaloid sebagai antipiretik yaitu diduga dengan cara menghambat biosintesis

prostaglandin sehingga kadar prostaglandin di dalam hipotalamus berkurang dan suhu tubuh akan turun (Garg & Saini 2016). Triterpenoid & steroid dapat digunakan sebagai antipiretik dengan cara menghambat enzim COX-2 sehingga prostaglandin yang terbentuk selama demam dapat dikurangi (Tanjaya 2015).



Gambar 6. Mekanisme senyawa sebagai antipiretik (Ernawati 2010)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil uji aktivitas antipiretik yang telah di analisis statistik maka, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol rimpang bengle dosis 37,5 mg/kg BB, 75 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB memiliki efek antipiretik yang setara dengan kontrol positif.

Dosis efektif ekstrak etanol rimpang bengle yaitu sebesar 150 mg/kg BB dengan persen daya antipiretik 5,30 %.

B. Saran

Kepada peneliti selanjutnya disarankan agar melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode ekstraksi lain, uji antiinflamasi, hewan uji lain, variasi dosis yang berbeda, dan uji toksisitas untuk mengetahui keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Agusta A.2000.*Minyak Atsiri Tumbuhan Tropika Indonesia*.Bandung: Penerbit ITB
- Agoes G. 2007. *Teknologi Bahan Alam*. Bandung : Penerbit ITB
- Akbar B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press.
- Alzubier AA & Patrick N Okechukwu.2011.*Investigation of anti-in lammatory, antipyretic, and analgesic effect of yemeni sid honey*.Vol Ke-5.World Academy of Science Engineering and Technology.hlm 47-52.
- Andriyani M. 2017. Uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun sintrong (*Crassocephalum crepidiodes* (Benth.) S. Moore) terhadap tikus jantan galur wistar.[Skripsi].Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Anita N D. 2017. Aktivitas antiparkinson ekstrak rimpang temulawak (*curcuma xathorriza roxb*) pada tikus putih (*rattus norvegicus*) galur srague dawley yang diinduksi haloperidol. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Ansel HC. 2011. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Ibrahim F. Jakarta:Universitas Indonesia Press. Terjemah dari: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*. hlm 7-13.
- Ansel HC.1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi keempat. Penerjemah; Fridai ibrahim.Jakarta:Universitas Indonesia. hlm:605-619.
- Astarina NWG *et al.*, 2013. Skrining fitokimia ekstrak metanol rimpang bangle (*Zingiber purpureum roxb*). Bali: Universitas Udayana.
- Astuti T B. 2013. Uji aktivitas antimikroba ekstrak etanol 70% rimpang bangle (*Zingiber pupureum roxb*) terhadap bakteri *staphylococcus aureus* ATCC 25925 dan jamur *microsporum canis* secara *in vitro*. [Skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.
- Buchheit D, Dragan CA, Schmitt EI, Bureik M. 2011. *Production of ibuprofen acyl glucoside by human UGT2B7*. Vol. Ke-39. *Drug Metabolism And Disposition*. hlm 2174-2181.
- Bule DE. 2014.Uji aktifitas antiinflamasi fraksi n-heksan ekstrak etanol buah takokak (*Solanum torvum Swariz*) pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi [Skripsi]. Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Burdah M. 1996. Isolasi dan identifikasi senyawa flavonoid dari rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*).[Abstrak]. Surabaya: Universitas Surabaya.

- Ciulei J. 1984. *Metodology for Aanalysis of Vegetables and Drugs*. Bucharest: Faculty of Pharmacy. Hlm 11-26.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia.1986. *Sediaan Galenika*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia.1995.*Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta:Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- [DEPKES RI] Departemen kesehatan Republik Indonesia. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jilid 2. Jakarta: Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006. *Monografi Ekstrak tumbuhan obat indonesia*. Vol 2. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008.*Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi Kesatu. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Suplemen II Farmakope herbal Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Jakarta: Departemen kesehatan Republik Indonesia
- Dipiro JT *et al.*, 2008.*pharmacotherapy:A phatophysiologic Approach*.7th ed 989-1002.USA.
- Ernawati EF. 2010. Efek antipiretik daun pare (*momordica charantia* L.) pada tikus putih jantan. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Evans W C.2002. *Pharmacognosy*. Ed ke-15. London.
- Fardhani L H. 2014. Pengaruh metode ekstraksi secara infundasi dan maserasi daun asam jawa (*Tamarindus indica* L.) terhadap kadar flavonoid total. [Skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Freddy I.W.2007.*Analgesik, Antipiretik, Antiinflamasi Non Steroid dan Obat Piri*. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi Kelima. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.hlm 209-217.
- Ganong W.F.2008.*Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed ke-22.Jakarta:EGC

- Garg VK and Saini D. 2016. Analgesic and Antipyretic activity of ethanolic extract of leaves of *Catharanthus Roseus*. India: Departement of Pharmaceutical Tecnology.
- Gunawan SG, Setiabudy R, Elysabeth. 2007. *Farmakologi dan Terapi. Edisi Kelima*. Jakarta:Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. hlm.207-220.
- Guyton AC, Hall JE. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed Ke-2. Jakarta: EGC. hlm.945-948
- Hagerman A. 2002.*Tanin Handbook*. Departement of Chemistry and Biochemistr. Miami University.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia. Penentu Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Padmawinata KSI penerjemah; Bandung: Intitut Teknologi Bandung.
- Harmita dan Radji M. 2005.*Analisis Hayati*.Jakarta:Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Hassan HS, Sule MI, Musa AM, Musa KY, Abubakar MS, and Hassan AS. 2012. *Anti-inflammatory activity of crude saponin extracts from five Nigerian Medicinal Plants*. Nigeria: Kaduna State University.
- Hay AD, Redmon NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst, et al.2009.*Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the pitch randomised controlled trial. Health tecnology assesment*: 13 (27): hlm 1-183.
- Herawati I E, Saptarina N M, & Urip N R. 2014. Analisa kadar flavonoid total pada rimpang, batang, dan daun bangle (*Zingiber purpureum* Roscoe). Bandung: Jurusan Farmasi Universitas AL-Ghifari- Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.
- Herbie T. 2015. *Kitab Tanaman Berkhasiat Obat 226 Tumbuhan Untuk Penyembuhan Penyakit Kebugaran Tubuh*. Yogyakarta: Octopus Publishing House
- Hidayat S & Rodame M. Napitupulu.2015.*Kitab Tumbuhan Obat*.Jakarta:Penebar Swadaya.
- Inayati A.2010.Uji efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol 70% daun sirih (*piper betle*, Linn) secara *in vivo*.(Skripsi).Jakarta:Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah.
- Irawan B. 2010. Peningkatan mutu minyak nilam dengan ekstraksi dan destilasi pada berbagai komposisi pelarut. [Tesis]; Semarang: Universitas Diponegoro.

- Jansen I, Wuisan J, & Awaloei H. 2015. Uji efek antipiretik ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi vaksin DPT-Hb. (Jurnal e-Biomedik). Vol 3 No. 1. Manado: Universitas Sam Ratulangi.
- Jeenapongsa R, Yoovathawoen K, Sriwatanakul K, Sriwattanakul M, and Pongprayoon U. 2003. *Anti-inflammatory activity of (E)-1-(3,4-dimethoxyphenyl) butadien from Zingiber cassumunar Roxb.* Thailand: J. Ethnopharmacol. Hlm 143-148.
- Jong DM, Suranto A, Gunardi H, & Tumbelaka AR. 2001. Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi Vaksin Kombinasi DPwT (Sel Utuh) dan Hepatitis B. Sari Pediatri.
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik 2*. Buku 2. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Penerjemah; Jakarta: Selemba Medika. Terjemah dari Basic & Clinical Pharmacology. 8th ed. hlm 449-462.
- Kristanti AN, Aminah, M. Tanjung, dan Kurniadi. 2008. *Buku Ajar Fitokimia*. Surabaya: Airlangga University Press. Hlm. 23, 47.
- Kumar MD, Deepmala J, Sangeeta S. 2012. *Antioxidant, antipyretic and choleretic activities of crude extract and active compound of Polygonum Bistorta (Linn.) in albino rats*. Vol 2 Issue 1. India : Reproductive Biology and Toxicology Laboratory, School of studies in zoology, Jiwaji University.
- Kurniawati E. 2015. Daya antibakteri ekstrak etanol tunas bambu apus terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* secara *In Vitro*. Jurnal Wiyata, Vol 2 No 2. Surabaya: Mahasiswa Pascasarjana Analisa Farmasi Universitas Airlangga
- Kusumaningrum OD. 2008. Uji aktivitas antipiretik infusa rimpang kunyit (*Curcuma Dounestica Val*) pada kelinci putih jantan galur new zealand; Surakarta. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Manalu LP. 2011. *Pengaruh Pengeringan Terhadap Penyusutan dan Mutu Simplisia*. Bandung: ITB
- Manoi F. 2006. *Pengaruh cara pengeringan terhadap mutu simplisia sambiloto*. Bul. Littro. Vol. XVII. No. 1: hlm 1-5
- Marliana SD, Suryanti V, dan Suyono. 2005. Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule jacq. Swartz.*) dalam ekstrak etanol. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Mulyani S. 2004. *Anatomi Tumbuhan*. Yogyakarta: Kanisius. hlm 72-73.

- Mursiti S. 2014. Identifikasi Senyawa Alkaloid Dalam Biji Mahoni Bebas Minyak (*Swietenia macrophylla king*) dan Ekstrak Biji Mahoni Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*ratus novergicus*) [Tesis]. Yogyakarta: UGM.
- Nelwan RHH. 2006. Demam: Tipe dan Pendekatan. Di dalam: Sudoyo AW dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 3. Edisi Ke-4. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm 1697.
- Nelwan RHH. 2009. Demam: Tipe dan Pendekatan. Di dalam: Sudoyo AW dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 3. Edisi Ke-5. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm 1697.
- Newman DWA. 2002. *Kamus Kedokteran Dorlan*. Edisi 29. Jakarta: EGC. Hlm 2002-2129.
- Padmasari PD, Astuti KW, dan Warditiani NK. 2013. Skrining fitokimia ekstrak etanol 70% Rimpang bangle (*Zingiber purpureum Roxb*). Bali: Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana.
- Pambudi R. 2017. *Perbedaan Panjang Serta Berat Tubuh Fetus Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague-dawley Terhadap Pemberian Asam Folat Pada Periode Kehamilan Yang Berbeda*. [Skripsi]. Bandar Lampung: Fakultas Kedokteran Lampung.
- Panji HB. 2014. Uji potensi antipiretik daun muda sungkai (*Peronema canescens*) pada mencit (*Mus musculus*) serta implimentasinya dalam pembelajaran sistem imun di SMA. [Skripsi]. Bengkulu: Fakultas keguruan dan ilmu pendidikan Universitas Bengkulu.
- Pattanaseree T. 2005. *Chemical compositions and Antioxidant activity of Zingiber cassumunar Roxb Essential Oil*. Thailand: Jurnal Ethnopharmacol.
- Paul JJP and Devi SDKS. 2015. *Evaluation of antipyretic activity of methanol extract of Hypnea musciformis (Wulf.) Lamouroux (Red Seaweed) in manapad coast, Tamil Nadu, India*. Vol 5 Issue 2. India: Departement of Botany. Hlm 74-78.
- [PERMENKES]. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 6.
- Pudjiastuti, Sa'roni, Nuratmi B. 2001. Uji toksisitas dan antipiretik infusa rimpang (*Zingiber Purpureum Roxb*) bangle pada hewan percobaan; Media Litbang Kesehatan Volume 6 Nomor 3.

- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Padmawinata K. Penerjemah. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Terjemah dari: *The Organic Constituents*.
- Roberts EA. 2007. *Drug-induced liver disease*. Di dalam: Suchy FJ, Sokol RJ, Balisteri WF, editor. *Liver Disease In Children*. New York: Cambridge University Press. hlm. 478-512.
- Rosalina I. 2010. *Drug induced hepatitis*. Di dalam: Juffrie M, Soenarto SSY, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS, editor. *Buku Ajar Gastroenterologi – Hepatologi*. Jakarta: Badan Penerbit IDAI. hlm. 329-338.
- Ridwan S *et al.* 2013. *Distribution of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor and its receptor alpha-subunit in the adult human brain with specific reference to Alzheimer's disease*. [Pudmed]. *J Neural Transm*. Hlm 119;1389-406.
- Safira, Fachriyah E, Kusri D. 2012. Isolasi dan identifikasi senyawa flavonoid dari ekstrak etil asetat rimpang bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*). Semarang: Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi.
- Saifudin A, Rahayu V, Teruna H.Y. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. Yogyakarta : Graha Ilmu. hlm 5.
- Sakpakdeejaroen I, Makchuchit S, Itharat A. 2014. *Nitric oxide inhibitory activity of herbal extract formule for anti-inflammation*. Vol 14 No 1. Thailand: Departement of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University.
- Sangi M, Runtuwene MRJ, Simbala HEI, dan Makang VMA. 2008. Analisis fitokimia tumbuhan obat di kabupaten Minahasa Utara. Manado: Fakultas MIPA Universitas Sam Ratulangi.
- Sarker SD, Zahid L & Alexander IG. 2006. *Natural Products Isolation*. Human Press. New Jersey.
- Sastroamidjojo S. 2001. *Obat Asli Indonesia*. Jakarta: Dian Rakyat. hlm 47-48.
- Setyowati WAE, Ariani Sri RD, Ashadi, Mulyani Bakti, dan Rahmawati Cici Putri. 2014. Skrining fitokimia dan identifikasi komponen utama ekstrak metanol kulit durian (*Durio zibethinus murr*). Surakarta: Prodi Pendidikan Kimia Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan.
- Sherwood L. 2001. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Ed ke- 2. Jakarta: EGC
- Smith JB, Mangkoewidjojo S. 1988. *Pemeliharaan, pembiakan dan penanggulangan hewan percobaan di daerah tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia.

- Sriningsih *et al.* 2008. *Analisa Senyawa Golongan Flavonoid Herba Tempuyung (Sonchus arvensis L.)*. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Pancasila.
- Sudarmadji S, Haryono B, Suhardi. 2003. *Analisa Bahan Makanan dan Pertanian*. Yogyakarta: Liberty Yogyakarta.
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Praktikum Farmasi*. Edisi IV. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Toksonomi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
- Susanti AD, Ardiana D, Gita GP, & Yosephin GP. 2012. Polaritas pelarut sebagai pertimbangan dalam pemilihan pelarut untuk ekstraksi minyak bekatul dari varietas ketan (*Oryza sativa glutinosa*). *Simposium Nasional RAPI XI* Universitas Muhammadiyah Surakarta. ISSN 1412-9612.
- Susanti Y, Astuti I, & Astuti A A D. 2015. Uji efektivitas anthelmintik ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum roxb*) terhadap cacing *Ascaridia galli* Secara *in vitro*. Samarinda: Akademi Farmasi Samarinda.
- Susilo DA. 2012. Fungsi hati tikus yang diberikan aromaterapi ekstrak Bangle sebagai pelangsing tubuh. [Skripsi]. Bogor: Departemen Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor.
- Suwerayasa IMP, Bodhy Widdhi, Edy HJ. 2013. Uji Efek antipiretik ekstrak etanol daun tembelekan (*Lantana camara L*) pada tikus putih jantan galur wistar; Manado: Universitas Sumatera Utara. Vol.2 No.03.
- Syarifah L. 2010. Efek antipiretik ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri L*) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan demam yang diinduksi vaksin DPT. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret.
- Taiwe GS, Bum EN, Talla E, *et al.* 2011. Antipyretic and anti nociceptive effects of Navclea latifolia root decoction and possible mechanisms of action.
- Tanjaya A. 2015. Uji aktivitas antiinflamasi dan antipiretik ekstrak etanol biji petai (*Parkia speciosa Hassk.*) pada tikus putih jantan galur wistar. [Skripsi]. Pontianak: Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
- Tamsuri A. 2007. *Tanda-tanda Vital Suhu Tubuh*. Buku Kedokteran Jakarta: EGC
- Thompson HJ. 2005. *Fever: a concept analysis*. J. Adv Nurs 51(5):484-492.
- Tiwari P, Kumar B, Kaur G, and Kaur H. 2011. *Phytochemical screening and extraction : A Review*. Vol 1 Issue 1. India : Internationale Pharmaceutica Sciece
- Tjay TH, Rahadrja K. 2002. *Obat-obat Penting Khasiat Penggunaan dan Efek – efek Samping*. Ed ke-4. Jakarta: Elex Media Komputindo. hlm 159.

- Tjay TH, Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Ed ke-6. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia. hlm 321-347
- Tjay TH, Rahardja K. 2015. *Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Ed ke-7. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia. hlm 810
- Tumbeleka AR, Hadinegoro SR. 2005. *Pedoman Imunisasi di Indonesia*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. hlm 7-18.
- Usui T, Mise M, Hashizume T, Yabuki M, Komuro S. 2009. *Elevation of the potential for drug-induced liver injury based on in vitro covalent binding to human liver protein. Drug Metabolism And Disposition*. hlm 2383-2392.
- Vogel H.G.2002.*Drug Discovery and Evaluation : Pharmacological Assay* .Ed ke-2. Germany: Springer. hlm 772-775
- Voigt. 1994.*Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*.Rernat Dr,Soedani NS, Penerjemah; Yogyakarta: Universitas Gajah Mada . hlm 564-567.
- Wahyuni R, Guswandi & Rivai H. 2014.Pengaruh cara pengeringan dengan oven, kering angin dan cahaya matahari langsung terhadap mutu simplisia herba sambiloto. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang.
- Widastuti A. 2006. Efek antipiretik ekstrak daun kemangi (*Ocimi sancti folium*) pada tikus putih. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Widowati AK. 2011. Efek antipiretik ekstrak daun jeruk nipis (*Citrus aurantiifolium*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Wilmana PF, Sulistia GG..2007.Analgesik-antipiretik, analgesik-antiinflamasi non steroid dan obat gangguan sendi lainnya. *Farmakologi dan terapi*. Ed ke-5. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. hlm 230-231,233.

L

A

M

P


I

R

A

N

Lampiran 1. Surat keterangan hasil determinasi rimpang bangle



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
LAB. PROGRAM STUDI BIOLOGI
Jl. Ir. Sutami 36A Kentingan Surakarta 57126 Telp. (0271) 663375 Fax (0271) 663375
http://www.biology.mipa.uns.ac.id, E-mail biologi @ mipa.uns.ac.id

Nomor : 188/UN27.9.6.4/Lab/2017
Hal : Hasil Determinasi Tumbuhan
Lampiran : -

Nama Pemesan : Indri Kurniawati
NIM : 20144053A
Alamat : Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

HASIL DETERMINASI TUMBUHAN


Nama Sampel : *Zingiber montanum* (J. Koenig) Link ex A. Dietr.
Synonym : *Zingiber cassumunar* Roxb.
Zingiber purpureum Roscoe
Familia : Zingiberaceae

Hasil Determinasi menurut C.A. Backer & R.C. Bakhuizen van den Brink, Jr. (1963, 1968) :
1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23b-24b-25b-26b-27a-28b-29b-30b-31a-32a-33a-34a-35a-36d-37b-38b-39b-41b-42b-44b-45b-46e-50b-51b-53b-54b-56b-57b-58b-59d-72b-73b-74a-75b-76b-333b-334b-335b-336a-337b-338a-339b-340a _____ **207. Zingiberaceae**
1a-2b-6a _____ **1. Zingiber**
1a-2a-3b-4b _____ *Zingiber montanum* (J. Koenig) Link ex A. Dietr.

Deskripsi Tumbuhan :
Habitus : terna menahun, tumbuh tegak, tinggi 1-1.5 m. Rimpang : menjalar, tebal dan berdaging, berbentuk silindris sampai jorong atau tidak beraturan, diameter 2-5 cm, bercabang-cabang, bagian luar permukaannya tidak rata, berkerut, warnanya coklat muda kekuningan, bagian dalamnya berwarna kuning muda sampai kuning kecoklatan, rasanya tidak enak, pedas dan pahit. Akar : melekat pada rimpang, serabut, berwarna putih hingga kuning kotor atau coklat kekuningan. Batang : batang sejati pendek, di dalam tanah, membentuk rimpang yang bercabang-cabang; batang semu berada di atas tanah, tumbuh tegak, lunak, dibentuk oleh kumpulan pelepah daun, berwarna hijau. Daun : tunggal, tersusun berseling, helaian berbentuk lanset memanjang hingga garis, panjang 23-35 cm, lebar 20-37 cm, berwarna hijau permanen, menggulung memanjang ketika masih kuncup, ujung runcing, tepi rata, pangkal tumpul, pertulangan daun menyirip, permukaan daun berambut jarang hingga gundul; ujung dan tepi pelepah daunnya berambut tipis sampai gundul, berwarna hijau. Bunga : bunga majemuk, terdiri dari kumpulan bunga yang rapat berupa tandan, panjang 6-16 cm, diameter 3-5 cm, terletak di ujung batang (terminal), berwarna merah kekuningan; panjang tangkai bunga sampai 23 cm; kelopak berbentuk tabung, panjang tabung kelopak 1.25 cm, ujung bergerigi tiga, berwarna merah terang; panjang tabung mahkota bunga 1.25 cm, cuping mahkota bunga berbentuk bulat telur, panjang 2.5 cm, berwarna kuning pucat; kepala sari berbentuk lanset memanjang, panjang 1 cm; bibir bunga (*labellum*) berbentuk bulat telur hingga memanjang, panjang 2-4 cm, lebar 1.75-2.5 cm, warnanya putih atau pucat. Buah : berupa buah buni, berbentuk bulat, keras, diameter 1 cm. Biji : bijinya kecil-kecil, berbentuk lonjong, dan berwarna hitam ketika masak.


Surakarta, 2 Agustus 2017

Kepala Lab. Program Studi Biologi



Dr. Tetri Widiyanti, M.Si.
NIP. 19711224 200003 2 001


Penanggungjawab
Determinasi Tumbuhan




Suratman, S.Si., M.Si.
NIP. 19800705 200212 1 002

Mengetahui

Kepala Program Studi Biologi FMIPA UNS



Dr. Rama Setyaningsih, M.Si.
NIP. 19660714 199903 2 001




Lampiran 2. Surat bahan baku vaksin DTP-HB-Hib


PRINCIA MUTASI OBAT
 GUDANG FARMASI KABUPATEN SUKOHARJO
 JL. KAKAP NO 71 C SUKOHARJO 57814

No. DMB : 535 /X/2017
 Tanggal : 26 Oktober 2017
 Penerimaan : U S B

Total Harga : Rp 533.985,00
 L.P.P.O : :

No	Kode Obat	Nama Obat	Batch	Expired Date	Jumlah	Harga @	Harga Jual	Sumber Ang
1.	V021	VAKSIN DPT - HB - HIB	5041756	1/12/2018	7	Rp 76.285.00	Rp 533.985.00	BUFFER STOK PRO

Yang Menyerahkan

 Ambar Armi

Yang Menerima

 Indri Kurniawati

Lampiran 3. Surat bukti pembelian hewan uji

"ABIMANYU FARM"

✓ Mencit putih jantan ✓ Tikus Wistar ✓ Swis Webster ✓ Cacing
 ✓ Mencit Balb/C ✓ Kelinci New Zealand

Ngampon RT 04 / RW 04, Mojoseno Kec. Jebres Surakarta, Phone 085 629 994 33 / Lab USB Ska

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sigit Pramono

Selaku pengelola Abimanyu Farm, menerangkan bahwa hewan uji yang digunakan untuk penelitian, oleh:

Nama : Indri Kurniawati

Nim : 20144053 A

Institusi : Universitas Setia Budi Surakarta

Merupakan hewan uji dengan spesifikasi sebagai berikut:

Jenis hewan : Tikus Putih Galur Wistar

Umur : 2-3 bulan

Jenis kelamin : Jantan

Jumlah : 30 ekor

Keterangan : Sehat

Asal-usul : Unit Pengembangan Hewan Percobaan Surakarta

Yang pengembangan dan pengelolaannya disesuaikan standar baku penelitian. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, 13 Februari 2018

Hormat kami



Sigit Pramono
 "ABIMANYU FARM"

Lampiran 4. Gambar alat dan bahan

Rimpang bengle



Serbuk rimpang bengle



Alat moisture balance



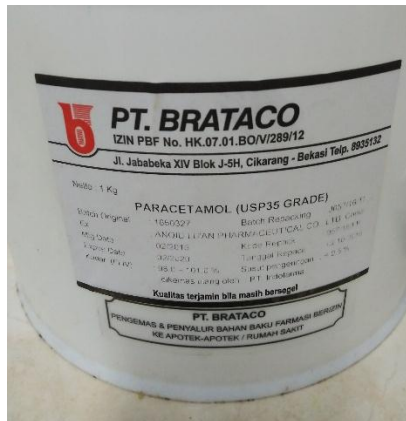
Rotary evaporator



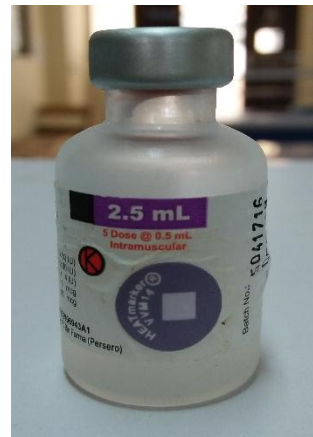
Timbangan analitik



Termometer digital



Paracetamol



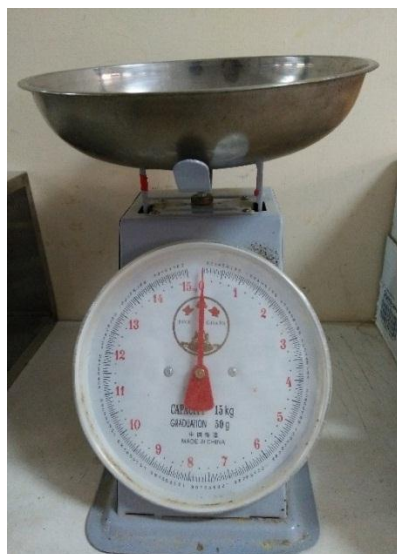
Vaksin DTP-HB-Hib



Etanol 96%



Ekstrak kental rimpang bengle



Timbangan



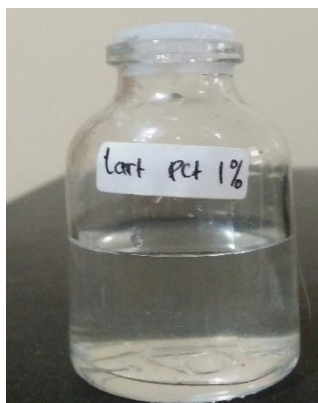
Mesin penggiling



Larutan sediaan uji



Larutan CMC 1%



Larutan paracetamol 1%



Hewan uji tikus putih



Jarum suntik



Oven



Sterling-Bidwell

Lampiran 5. Perhitungan rendemen rimpang bengle

1. Rendemen rimpang kering terhadap rimpang basah

$$\% \text{rendemen} = \frac{\text{Berat kering}}{\text{Berat basah}} \times 100 \%$$

$$= \frac{1255 \text{ gram}}{5000 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 25,10 \% \text{ b/b}$$

2. Rendemen serbuk terhadap rimpang kering

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{Berat serbuk}}{\text{Berat kering}} \times 100 \%$$

$$= \frac{812 \text{ gram}}{1255 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 64,70 \% \text{ b/b}$$

3. Rendemen ekstrak etanol terhadap serbuk kering

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{Berat ekstrak}}{\text{Berat serbuk}} \times 100 \%$$

$$= \frac{19,04 \text{ gram}}{100 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 19,04 \% \text{ b/b}$$

Lampiran 6. Perhitungan kadar air serbuk rimpang bengle

Bobot serbuk (gram)	Volume terbaca (ml)	Kadar (% b/v)
200	2,8	1,40 %
200	2,3	1,15 %
200	2,3	1,15 %
Rata-rata		1,23 ± 0,14

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar air sampel 1} &= \frac{\text{volume terbaca (ml)}}{\text{bobot serbuk awal (gram)}} \times 100\% \\
 &= \frac{2,8}{200} \times 100\% \\
 &= 1,40 \% \text{ b/v}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar air sampel 2} &= \frac{\text{volume terbaca (ml)}}{\text{bobot serbuk awal (gram)}} \times 100\% \\
 &= \frac{2,3}{200} \times 100\% \\
 &= 1,15 \% \text{ b/v}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar air sampel 3} &= \frac{\text{volume terbaca (ml)}}{\text{bobot serbuk awal (gram)}} \times 100\% \\
 &= \frac{2,3}{200} \times 100\% \\
 &= 1,15 \% \text{ b/v}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase rata-rata kelembaban} &= \frac{1,4 \% + 1,15 \% + 1,15 \%}{3} \\
 &= 1,23 \% \text{ b/v}
 \end{aligned}$$

Lampiran 7. Hasil identifikasi pada ekstrak rimpang bengle



flavonoid



tanin



saponin

Alkaloid
(pereaksi
draggendrof)

triterpenoid

Alkaloid
(pereaksi
mayer)

steroid



Minyak atsiri

Lampiran 8. Hasil identifikasi pada serbuk rimpang bengle

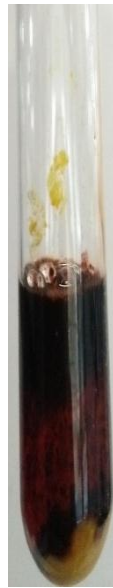
saponin



flavonoid



tanin



triterpenoid

Alkaloid
(pereaksi mayer)Alkaloid
(pereaksi
draggendroff)

Steroid



Minyak atsiri

Lampiran 9. Perhitungan dosis dan penimbangan larutan stok

1. Kontrol negatif (CMC Na 1%)

Menimbang 1000 mg CMC Na larutkan ke dalam air suling panas ad 100 ml aduk hingga homogen. Volume pemberian 1 ml/tikus

2. Kontrol positif (Paracetamol 1%)

Dosis paracetamol = 500 mg/kg BB manusia

Faktor konversi manusia ke tikus 200 gram B = 0,018

Dosis untuk tikus = 500 mg/kg BB manusia x 0,018

= 9 mg/200 gram BB tikus

Larutan stok di buat 1 % = 1000 mg / 100 ml

= 100 mg / 10 ml

Menimbang 100 mg paracetamol larutkan ad 10 ml larutan CMC Na aduk hingga homogen.

3. Induksi Vaksin DTP-HB-Hib

0,2 ml/ tikus

4. Ekstrak etanol rimpang bengle

Dosis ekstrak etanol rimpang bengle dihitung berdasarkan dosis empiris yaitu 15 gram rimpang segar

Dosis empiris serbuk rimpang bengle = 4 gram

Berat ekstrak rimpang bengle = 19,04 gram

% rendemen ekstrak = 19,04 %

Berat serbuk untuk maserasi = 100 mg

Faktor konversi manusia ke tikus 200 gram BB = 0,018

Dosis untuk manusia = % rendemen ekstrak x dosis empiris serbuk rimpang bengle

$$= \frac{19,04}{100} \times 4 \text{ gram}$$

$$= 0,76 \text{ gram} / 70 \text{ kg BB manusia} \rightarrow 760 \text{ mg}$$

Dosis ekstrak rimpang bengle

200 gram BB tikus = 760 mg x 0,018

$$= 13,68 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB tikus}$$

Variasi dosis yang digunakan :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \times \text{DE} &= 6,84 \text{ mg/200 gram BB tikus} \rightarrow 7,5 \text{ mg/200 gram BB tikus} \\ &\rightarrow 37,5 \text{ mg/kg BB} \\ \text{DE} &= 13,68 \text{ mg/200 gram BB tikus} \rightarrow 15 \text{ mg/200 gram BB tikus} \\ &\rightarrow 75 \text{ mg/kg BB} \\ 2 \times \text{DE} &= 27,36 \text{ mg/200 gram BB tikus} \rightarrow 30 \text{ mg/200 gram BB tikus} \\ &\rightarrow 150 \text{ mg/kg BB} \end{aligned}$$

5. Pembuatan sediaan uji 3 %

$$\begin{aligned} \text{Sediaan uji 3 \%} &= 3000 \text{ mg / 100 ml CMC Na} \\ &= 600 \text{ mg / 20 ml} \end{aligned}$$

Menimbang 600 mg ekstrak rimpang bengle larutkan ad 20 ml larutan CMC Na.

Volume dosis yang diberikan pada masing-masing tikus :

Dosis ekstrak 7,5 mg/ 200 gram BB tikus

$$\text{➤ Tikus 1 dengan BB 185 gram} = \frac{185 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 7,5 \text{ mg} = 6,9 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6,9 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,23 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 2 dengan BB 182 gram} = \frac{182 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 7,5 \text{ mg} = 6,8 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6,8 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,22 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 3 dengan BB 181 gram} = \frac{181 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 7,5 \text{ mg} = 6,7 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6,7 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,22 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 4 dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 7,5 \text{ mg} = 6,7 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6,7 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,22 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 5 dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ gram}}{3000 \text{ gram}} \times 7,5 \text{ mg} = 6,7 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6,7 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,22 \text{ ml}$$

Dosis ekstrak 15 mg/ 200 gram BB tikus

$$\text{➤ Tikus 1 dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 15 \text{ mg} = 13,5 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{13,5 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 2 dengan BB 183 gram} = \frac{183 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 15 \text{ mg} = 13,7 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{13,7 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,46 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 3 dengan BB 185 gram} = \frac{185 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 15 \text{ mg} = 13,8 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{13,8 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,46 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 4 dengan BB 187 gram} = \frac{187 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 15 \text{ mg} = 14 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{14 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,47 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 5 dengan BB 186 gram} = \frac{186 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 15 \text{ mg} = 13,9 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{13,9 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,46 \text{ ml}$$

Dosis ekstrak 30 mg/200 BB tikus

$$\text{➤ Tikus 1 dengan BB 183 gram} = \frac{183 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 30 \text{ mg} = 27,4 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{27,4 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,91 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 2 dengan BB 182 gram} = \frac{182 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 30 \text{ mg} = 27,3 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{27,3 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,91 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 3 dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 30 \text{ mg} = 27 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{27 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 4 dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 30 \text{ mg} = 27 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{27 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

$$\text{➤ Tikus 5 dengan BB 182 gram} = \frac{182 \text{ gram}}{200 \text{ gram}} \times 30 \text{ mg} = 27,3 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{27,3 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,91 \text{ ml}$$

Lampiran 10. Foto perlakuan hewan uji

Induksi Vaksin DTP-HB-Hib



Pengoralan



Pengoralan sediaan uji ekstrak rimpang bangle



Pengukuran suhu

Lampiran 11. Foto hasil uji bebas etanol

Hasil uji bebas etanol
(Tidak tercium bau ester khas dari etil
asetat)

Lampiran 12. Hasil pengukuran penurunan kadar suhu tikus

Kelompok	Replikasi	T0	Tdemam	T 30'	T 60'	T90'	T120'
Kontrol negatif (CMC 1%)	1	36.9	37.9	38	38.1	38.3	38.5
	2	36.6	38.2	38.5	38.6	38.8	38.8
	3	36.7	38.3	38.5	38.7	38.8	38.9
	4	36.5	38	38.2	38.5	38.6	38.8
	5	36.3	38.4	38.6	38.6	38.8	38.9
Rata-rata		36.6	38.16	38.36	38.5	38.66	38.78
SD		0.223607	0.207364	0.250998	0.234521	0.219089	0.164317
Kontrol positif (paracetamol 1%)	1	36	37.7	36.5	36	35.4	35.4
	2	36.3	38.2	36.7	36.3	36	36
	3	36.5	38	36.8	36	35.6	35.4
	4	36.6	38.3	36.5	36.1	36	35.8
	5	36.7	38.5	36.8	36.4	36.2	36
Rata-rata		36.42	38.14	36.66	36.16	35.84	35.72
SD		0.277489	0.304959	0.151658	0.181659	0.328634	0.303315
Dosis 1 ekstrak 37,5 mg/kg BB	1	36.3	38	38.5	36.6	36.4	36.9
	2	36.7	37.9	38.3	36.6	36.2	37.1
	3	36.6	37.8	38.5	37	36.6	37.3
	4	36.2	38	38.6	36.8	36.5	36.7
	5	36.1	38.4	38.7	37	36.5	37.5
Rata-rata		36.38	38.02	38.52	36.8	36.44	37.1
SD		0.258844	0.228035	0.148324	0.2	0.151658	0.316228
Dosis 2 ekstrak 75 mg/kg BB	1	36.7	38.2	37.3	36.7	36.5	36.4
	2	36.3	38	36.9	36.4	36.2	36
	3	36.5	37.7	36.8	36.6	36.5	36.5
	4	36.6	38	37.9	36.8	36.4	36.3
	5	36.2	38.4	37.6	36.5	36.1	36
Rata-rata		36.46	38.06	37.3	36.6	36.34	36.24
SD		0.207364	0.260768	0.463681	0.158114	0.181659	0.230217
Dosis 3 ekstrak 150 mg/kg BB	1	36.4	38.3	36.6	36.1	35.6	35.6
	2	36.3	38	37	36.3	36.1	36
	3	36.3	37.8	36.5	36.2	35.8	35.7
	4	36.7	38.1	36.6	36.1	35.6	35.5
	5	36.3	38.2	36.7	36.2	36.1	36.1
Rata-rata		36.4	38.08	36.68	36.18	35.84	35.78
SD		0.173205	0.192354	0.192354	0.083666	0.250998	0.258844

Lampiran 13. Perhitungan AUC

Kelompok kontrol negatif (CMC Na 1 %)	Kelompok kontrol positif (Paracetamol 45 mg/kg BB)
Tikus 1	Tikus 1
$AUC_{tn-1}^{tn} = \frac{V_{tn} + V_{tn-1}}{2} (V_{tn} - V_{tn-1})$	$AUC_{tn-1}^{tn} = \frac{V_{tn} + V_{tn-1}}{2} (V_{tn} - V_{tn-1})$
$AUC_0^{30} = \frac{37.90 + 38.00}{2} (30 - 0) = 1138.5$	$AUC_0^{30} = \frac{37.70 + 36.50}{2} (30 - 0) = 1113$
$AUC_{30}^{60} = \frac{38.00 + 38.10}{2} (60 - 30) = 1141.5$	$AUC_{30}^{60} = \frac{36.50 + 36.00}{2} (60 - 30) = 1087,5$
$AUC_{60}^{90} = \frac{38.10 + 38.30}{2} (90 - 60) = 1146$	$AUC_{60}^{90} = \frac{36.00 + 35.40}{2} (90 - 60) = 1071$
$AUC_{90}^{120} = \frac{38.30 + 38.50}{2} (120 - 90) = 1152$	$AUC_{90}^{120} = \frac{35.40 + 35.40}{2} (120 - 90) = 1062$

Lampiran 14. Perhitungan % Daya Antipiretik (DAP)

Kelompok kontrol positif (Paracetamol 45 mg/kg BB)

$$\% \text{DAP} = \frac{\text{AUC}_k - \text{AUC}_p}{\text{AUC}_k} \times 100\%$$

$$\% \text{DAP tikus 1} = \frac{1144,50 - 1083,38}{1144,50} \times 100\% = 5,34 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 2} = \frac{1158,00 - 1096,25}{1158,00} \times 100\% = 5,33 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 3} = \frac{1159,50 - 1095}{1159,50} \times 100\% = 5,56 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 4} = \frac{1152,75 - 1092,38}{1152,75} \times 100\% = 5,19 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 5} = \frac{1159,88 - 1099,88}{1159,88} \times 100\% = 5,17 \%$$

Ekstrak etanol rimpang bengle 37,5 mg/kg BB

$$\% \text{DAP} = \frac{\text{AUC}_k - \text{AUC}_p}{\text{AUC}_k} \times 100\%$$

$$\% \text{DAP tikus 1} = \frac{1144,50 - 1105,75}{1144,50} \times 100\% = 3,39 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 2} = \frac{1158,00 - 1114,5}{1158,00} \times 100\% = 3,75 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 3} = \frac{1159,50 - 1122,37}{1159,50} \times 100\% = 3,20 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 4} = \frac{1152,75 - 1111,12}{1152,75} \times 100\% = 3,89 \%$$

$$\% \text{DAP tikus 5} = \frac{1159,88 - 1114}{1159,88} \times 100\% = 3,91 \%$$

Lampiran 15. Rata-rata AUC daya antipiretik

Kelompok	Replikasi	T 30'	T 60'	T90'	T120'	Rata-rata AUC
Kontrol negatif (CMC 1%)	1	1138.5	1141.5	1146	1152	1144.5
	2	1150.5	1156.5	1161	1164	1158
	3	1152	1158	1162.5	1165.5	1159.5
	4	1143	1150.5	1156.5	1161	1152.75
	5	1155	1158	1161	1165.5	1159.875
Rata-rata		1147.8	1152.9	1157.4	1161.6	1154.925
SD		6.824588	7.083431	6.7583282	5.672301	0.624205534
Kontrol positif (paracetamol 1%)	1	1113	1087.5	1071	1062	1083.375
	2	1125.5	1095	1084.5	1080	1096.25
	3	1128.5	1095.5	1083.5	1072.5	1095
	4	1122	1089	1081.5	1077	1092.375
	5	1129.5	1098	1089	1083	1099.875
Rata-rata		1123.7	1093	1081.9	1074.9	1093.375
SD		6.657702	4.513868	6.683936	8.188406	1.511473774
Dosis 1 ekstrak 37.5 mg/kg BB	1	1135	1120	1089	1079	1105.75
	2	1143	1123.5	1092	1099.5	1114.5
	3	1144.5	1132.5	1104	1108.5	1122.375
	4	1142.5	1131.5	1091	1079.5	1111.125
	5	1129	1117	1103	1107	1114
Rata-rata		1138.3	1124.4	1095.3	1094.2	1113.05
SD		6.601136	6.886581	7.1203932	14.5112	3.826811529
Dosis 2 ekstrak 75 mg/kg BB	1	1132.5	1110	1098	1093.5	1108.5
	2	1123.5	1109.5	1089	1083.5	1101.375
	3	1117.5	1101	1096.5	1095	1102.5
	4	1138.5	1120.5	1098	1090.5	1111.875
	5	1140	1111.5	1089	1081.5	1105.5
Rata-rata		1130.4	1110.5	1094.1	1088.8	1105.95
SD		9.697938	6.937218	4.6957428	6.016644	2.117622625
Dosis 3 ekstrak 30 mg/200 g BB tikus	1	1123.5	1095	1075.5	1068	1090.5
	2	1125	1099.5	1086	1081.5	1098
	3	1121.5	1094.5	1089	1072.5	1094.375
	4	1120	1090.5	1075.5	1066.5	1088.125
	5	1123.5	1098	1084.5	1083	1097.25
Rata-rata		1122.7	1095.5	1082.1	1074.3	1093.65
SD		1.955761	3.482097	6.2389903	7.604275	2.566422411

Lampiran 16. Hasil uji statistik data rata-rata AUC

Uji *Shapiro-wilk*

Tujuan : untuk mengetahui data normal sebagai syarat uji *One-way ANOVA*

Kriteria uji :

Sig < 0,05 berarti H_0 ditolak

Sig > 0,05 berarti H_0 diterima

Hasil :

Tests of Normality							
PERLAKUAN		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AUCTOTAL	CMC Na	.282	5	.200 [*]	.834	5	.149
	Paracetamol 45 mg/kg BB	.142	5	.200 [*]	.986	5	.965
	Ekstrak 37,5 mg/kg BB	.144	5	.200 [*]	.987	5	.968
	Ekstrak 75 mg/kg BB	.126	5	.200 [*]	.992	5	.985
	Ekstrak 150 mg/kg BB	.282	5	.200 [*]	.831	5	.142

a. Lilliefors Significance Correction

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

Kesimpulan : Sig. > 0,05 maka dapat AUC terdistribusi normal.

Uji *Levene*

Kriteria uji :

Sig. < 0,05 berarti H_0 ditolak

Sig. > 0,05 berarti H_0 diterima

Hasil :

Test of Homogeneity of Variances

AUCTOTAL

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.369	4	20	.828

Uji *One way ANOVA*

Kriteria uji :

Sig. <0,05 berarti H_0 ditolak

Sig. >0,05 berarti H_0 diterima

Hasil :

ANOVA

AUCTOTAL

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	217142.200	4	54285.550	112.692	.000
Within Groups	9634.300	20	481.715		
Total	226776.500	24			

Kesimpulan : Sig. <0,05 maka H_0 ditolak. Terdapat perbedaan AUC antar kelompok perlakuan

Multiple Comparisons

AUCTOTAL
Tukey HSD

(I) PERLAKUAN	(J) PERLAKUAN	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	Paracetamol 45 mg/kg BB	251.60000	13.88114	.000	210.0624	293.1376
	Ekstrak 37,5 mg/kg BB	140.20000	13.88114	.000	98.6624	181.7376
	Ekstrak 75 mg/kg BB	197.70000	13.88114	.000	156.1624	239.2376
	Ekstrak 150 mg/kg BB	249.00000	13.88114	.000	207.4624	290.5376
Paracetamol 45 mg/kg BB	CMC Na	251.60000	13.88114	.000	-293.1376	-210.0624
	Ekstrak 37,5 mg/kg BB	111.40000	13.88114	.000	-152.9376	-69.8624
	Ekstrak 75 mg/kg BB	-53.90000	13.88114	.007	-95.4376	-12.3624
	Ekstrak 150 mg/kg BB	-2.60000	13.88114	1.000	-44.1376	38.9376
Ekstrak 37,5 mg/kg BB	CMC Na	140.20000	13.88114	.000	-181.7376	-98.6624
	Paracetamol 45 mg/kg BB	111.40000	13.88114	.000	69.8624	152.9376
	Ekstrak 75 mg/kg BB	57.50000	13.88114	.004	15.9624	99.0376
	Ekstrak 150 mg/kg BB	108.80000	13.88114	.000	67.2624	150.3376
Ekstrak 75 mg/kg BB	CMC Na	197.70000	13.88114	.000	-239.2376	-156.1624
	Paracetamol 45 mg/kg BB	53.90000	13.88114	.007	12.3624	95.4376
	Ekstrak 37,5 mg/kg BB	-57.50000	13.88114	.004	-99.0376	-15.9624
	Ekstrak 150 mg/kg BB	51.30000	13.88114	.011	9.7624	92.8376
Ekstrak 150 mg/kg BB	CMC Na	249.00000	13.88114	.000	-290.5376	-207.4624
	Paracetamol 45 mg/kg BB	2.60000	13.88114	1.000	-38.9376	44.1376
	Ekstrak 37,5 mg/kg BB	108.80000	13.88114	.000	-150.3376	-67.2624
	Ekstrak 75 mg/kg BB	-51.30000	13.88114	.011	-92.8376	-9.7624

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

Kesimpulan : Dosis 150 mg/kg BB sebanding dengan kontrol positif paracetamol dengan sig >0,05.

AUCTOTALTukey HSD^a

PERLAKUAN	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Paracetamol 45 mg/kg BB	5	4368.1000			
Ekstrak 150 mg/kg BB	5	4370.7000			
Ekstrak 75 mg/kg BB	5		4422.0000		
Ekstrak 37,5 mg/kg BB	5			4479.5000	
CMC Na	5				4619.7000
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.