

Uji Antipiretik Rebusan Semanggi (*Marsilea crenata*) terhadap Suhu Tubuh Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L) yang Diinduksi Vaksin Pentabio (DTP-HB-Hib)

Antipiretyc Test of Boiled Clover (*Marsilea crenata*) on Body Temperature of Rats (*Rattus norvegicus* L) Induced with Pentabio Vaccine (DTP-HB-Hib)

Kiki Nurmalasari*, Tjandrakirana, Nur Kuswanti

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Surabaya

* e-mail: kikinurmalasari193@yahoo.com

ABSTRAK

Demam merupakan gejala respons fisiologi kompleks yang disebabkan oleh infeksi atau stimuli aseptik. Telah dilakukan penelitian eksperimental tentang uji antipiretik rebusan semanggi yang bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian rebusan semanggi (*Marsilea crenata*) dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih (*Rattus norvegicus*) saat demam dengan *pre post test design*. Subjek penelitian adalah 60 ekor tikus putih jantan yang dibedakan dalam 3 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol. Seluruh kelompok diinduksi vaksin pentabio (DTP-HB-Hib) sebanyak 0,16 ml kecuali kelompok kontrol normal. Setelah 8 jam, kelompok perlakuan diberi rebusan semanggi dengan konsentrasi 50%, 75%, dan 100% sebanyak 1 ml. Pada masing-masing kelompok, suhu rektal diukur tiap 1 jam selama 4 jam. Hasil rata-rata suhu tubuh pada konsentrasi rebusan semanggi 50% dari 38,5°C menjadi 37,0°C, 75% dari 38,3°C menjadi 36,6°C, dan 100% dari 38,4°C menjadi 36,2°C. Simpulan penelitian bahwa rebusan semanggi dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih demam, dan pada konsentrasi 100% menunjukkan penurunan suhu yang paling efektif.

Kata Kunci : semanggi (*Marsilea crenata*), vaksin pentabio, suhu tubuh, tikus putih (*Rattus norvegicus*)

ABSTRACT

Fever is a symptom of complex physiological responses caused by infection or aseptic stimuli. An experimental research about antipyretic test of stew clover was done. It aimed to prove that the stew clover (*Marsilea crenata*) could decrease the body temperature of rats (*Rattus norvegicus*) when they get fever. The subjects of this study were sixty male rats, which were treated differently. They were divided into three treatment groups and two control groups. All groups were injected with 0.16 ml of pentabio vaccine (DTP-HB-HIB), except the normal control group. After eight hours, the treatment group was given the stew clover of 1 ml of the 50%, 75%, and 100% concentrations. The rectal temperature of each group was measured per hour within four hours. The averages of body temperatures are stew clover concentration of 50 % from 38.5°C to 37.0°C, from 38.3°C to 36.6°C for stew clover concentration of 75%, and from 38.4°C to 36.2°C for stew clover concentration of 100%. It can be concluded that the stew clover can decreased the fever rats' body temperature. In addition, the body temperature decreases effectively using 100% concentration of stew clover injection.

Key words: *Marsilea crenata*, pentabio vaccine, body temperature, *Rattus norvegicus*

PENDAHULUAN

Demam merupakan gejala yang sering dialami oleh manusia yang ditandai dengan terjadinya kenaikan suhu tubuh dari batas normalnya. Suhu tubuh normal berkisar antara 36,5°C - 37,5°C. Demam disebabkan oleh infeksi atau stimuli aseptik. Selain itu, demam bisa terjadi karena dampak sekunder infeksi, kerusakan jaringan, inflamasi, dan lainnya (Maina *et al.*, 2015). Salah satu penanganan demam yang telah banyak diketahui yaitu dengan pemberian antipiretik.

Antipiretik merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan suhu tubuh pada

keadaan demam. Antipiretik banyak terdapat dalam bentuk obat-obatan kimia. Obat-obatan kimia memiliki efek samping misalnya tukak lambung, tukak duodenum, gangguan ginjal, dan kerusakan hati (Moot dkk., 2013). Banyaknya efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan obat kimia tersebut menyebabkan masyarakat memilih menggunakan pengobatan secara herbal dalam menyembuhkan penyakit.

Semanggi merupakan salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan pangan dan pengobatan. Semanggi memiliki kandungan berupa air, abu, protein, lemak, karbohidrat, dan serat kasar. Selain itu, semanggi juga memiliki

komponen bioaktif yaitu flavonoid, alkaloid, dan steroid. Komponen lain yang terkandung di dalam semanggi yaitu karbohidrat, gula pereduksi, dan asam amino (Nurjannah dkk., 2012).

Beberapa penelitian terdahulu menjelaskan bahwa beberapa tanaman obat yang memiliki kandungan senyawa alkaloid, steroid, dan flavonoid efektif untuk menurunkan demam. Mwonjoria *et al.* (2011) menjelaskan bahwa ekstrak *Solanum incanum* bersifat antipiretik karena adanya kandungan alkaloid solasodine. Solasodine bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim siklooksigenase. Steroid bekerja dengan menghambat aktivitas enzim fosfolipase, menghambat metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan mencegah migrasi langsung sel-sel piretik (Suhartono dkk., 2010). Flavonoid jenis flavonol berperan dalam menghambat jalur prostaglandin (Kalay dkk, 2014).

Adapun tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa rebusan semanggi (*Marsilea crenata*) dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih yang diinduksi dengan vaksin pentabio (DPT-HB-Hib) dan mengetahui konsentrasi rebusan semanggi (*Marsilea crenata*) yang efektif menurunkan suhu tubuh tikus putih yang diinduksi dengan vaksin pentabio (DPT-HB-Hib).

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian adalah eksperimental murni dengan rancangan penelitian *pre post design* dengan 5 perlakuan dan 4 kali pengulangan. Sasaran penelitian adalah semanggi yang diperoleh dari kebun semanggi daerah Kendung Benowo, Surabaya. Semanggi yang digunakan adalah bagian tangkai dan daunnya yang diujicobakan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang berumur 2-3 bulan dengan berat rata-rata 130 gram sebanyak 60 ekor yang diperoleh dari peternak tikus di daerah Jambangan, Surabaya.

Alat yang digunakan dalam pengukuran suhu tubuh adalah termometer digital. Bahan yang digunakan adalah makanan dan air untuk tikus, semanggi, aquades, vaksin pentabio (DTP-HB-Hib), dan vaselin.

Prosedur kerja meliputi beberapa tahapan yaitu: tahap pengumpulan semanggi; pembuatan simplisia semanggi; pembuatan rebusan semanggi, pemeliharaan hewan uji; dan pengujian antipiretik. Dalam tahap pengumpulan semanggi digunakan bagian tangkai dan daun. Pembuatan simplisia semanggi dilakukan dengan semanggi dibersihkan, kemudian diiris kecil-kecil untuk dikeringkan di bawah sinar matahari selama 2x24

jam. Setelah itu, semanggi dihaluskan menggunakan blender sampai menjadi serbuk.

Pembuatan rebusan semanggi yaitu simplisia semanggi direbus sebanyak 100 gram dengan aquades 1000 ml selama 15 menit kemudian rebusan disaring dan diambil filtratnya yang menghasilkan konsentrasi 100%. Konsentrasi 75 % dibuat dengan mengambil 75 ml rebusan semanggi dari konsentrasi 100% ditambah 25 ml aquades. Konsentrasi 50% dibuat dengan mengambil 50 ml rebusan semanggi dari konsentrasi 100% ditambah 50 ml aquades.

Pemeliharaan tikus putih digunakan tikus putih jantan berumur 2-3 bulan dengan berat 130 gram sebanyak 60 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan 4 pengulangan dan setiap pengulangan terdiri dari 3 tikus putih. Pengujian antipiretik mengacu pada metode Maya dkk. (2015). Setiap kelompok terlebih dahulu diukur suhu tubuhnya untuk mengetahui suhu normal. Pada kelompok kontrol normal, tikus putih hanya diberi aquadest dan pellet. Pada kelompok kontrol sakit dan perlakuan, tikus putih disuntik vaksin DPT-HB-Hib sebanyak 0,16 ml secara intramuskuler pada bagian paha untuk menginduksi terjadinya demam. Setelah delapan jam penyuntikan vaksin DPT-HB-Hib, suhu rektal tikus putih diukur untuk mendapatkan data suhu demam. Selanjutnya, kelompok kontrol sakit diberi aquades sebanyak 1 ml dan masing-masing kelompok perlakuan diberikan rebusan semanggi dengan konsentrasi 50%, 75%, dan 100% sebanyak 1 ml. Setelah satu jam perlakuan, suhu rektal tikus putih diukur setiap jam sampai jam ke 4.

Data yang diambil adalah suhu tubuh tikus putih yang diukur dengan menggunakan termometer digital yang diolesi dengan vaselin pada bagian rektal selama pengamatan 4 jam kemudian didokumentasikan. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan ANOVA untuk mengetahui pengaruh rebusan semanggi terhadap suhu tubuh hewan uji yang diinduksi DTP-HB-Hib dan dilanjutkan dengan uji Duncan untuk melihat perbedaan nyata antar perlakuan (Ibrahim dkk, 2014).

HASIL

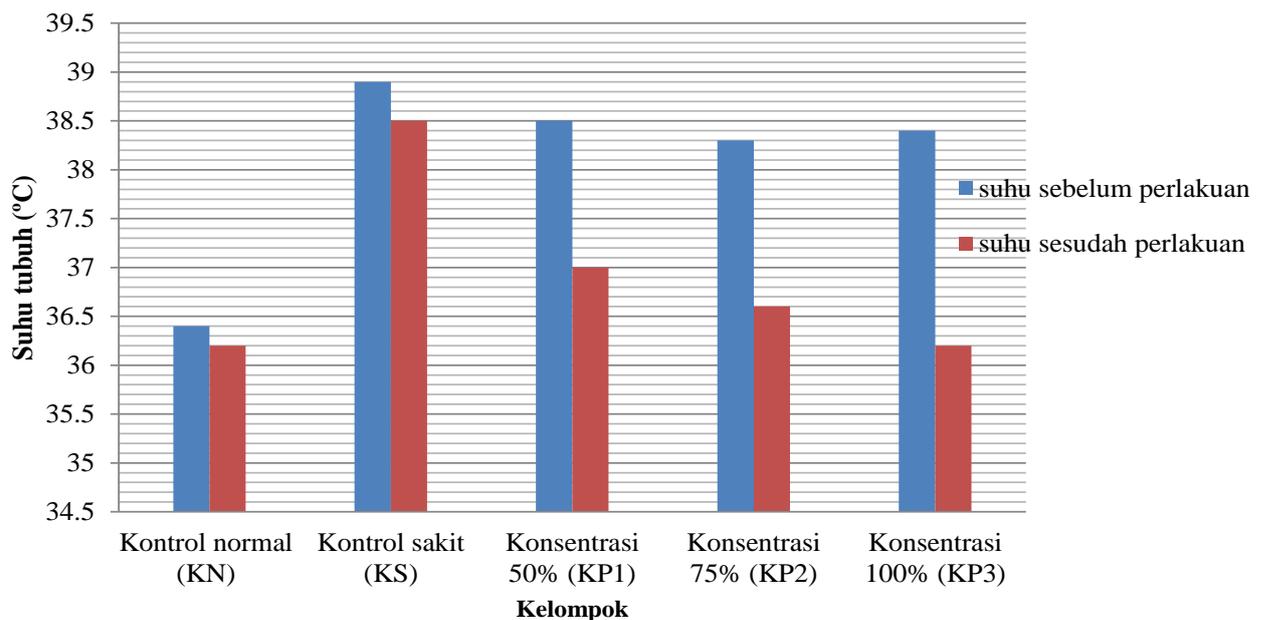
Telah dilakukan penelitian tentang uji antipiretik rebusan semanggi dengan konsentrasi yang berbeda-beda terhadap suhu tubuh tikus putih yang telah diinduksi vaksin pentabio (DTP-HB-Hib). Hasil penelitian tentang uji antipiretik rebusan semanggi terhadap suhu tubuh tikus putih yang telah diinduksi vaksin pentabio (DTP-HB-Hib) seperti pada Tabel 1.

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata suhu tubuh tikus putih normal sebesar 36,2°C. Pada kelompok kontrol sakit, rata-rata suhu tubuh tikus putih dari suhu 38,8°C menjadi 38,5°C. Rata-rata suhu tubuh tikus putih dengan pemberian rebusan semanggi konsentrasi 50% dari suhu 38,5°C menjadi 37,0°C. Rata-rata suhu tubuh tikus putih dengan pemberian rebusan

semanggi konsentrasi 75% dari suhu 38,3°C menjadi 36, °C. Rata-rata suhu tubuh tikus putih dengan pemberian rebusan semanggi konsentrasi 100% dari suhu 38,4°C dan 36,2°C. Untuk mengetahui lebih jelas mengenai hubungan konsentrasi rebusan semanggi dengan suhu tubuh tikus, maka secara ringkas dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1. Data Metode *Host Rearing* di Perkebunan Dlanggu, Mojokerto

Kelompok	Suhu Tubuh (°C)			
	Sebelum perlakuan	Rata-rata	Sesudah Perlakuan	Rata-rata
KN (Kontrol normal)	36.6	36.4	36.1	36.2
	36.3		36.4	
	36.2		36.5	
	36.3		36.0	
KS (Kontrol sakit)	38.0	38.9	38.1	38.5
	38.2		38.3	
	40.6		38.9	
	39.4		38.4	
KP1 (Konsentrasi 50%)	38.2	38.5	36.6	37.0
	38.0		37.1	
	38.1		37.3	
	37.9		36.9	
KP2 (Konsentrasi 75%)	38.2	38.3	36.2	36.6
	38.0		36.4	
	38.6		37.0	
	38.2		36.7	
KP3 (Konsentrasi 100%)	38.0	38.4	36.0	36.2
	37.9		36.0	
	38.6		36.5	
	39.0		36.1	



Gambar 1. Grafik hubungan konsentrasi rebusan semanggi dengan suhu tubuh tikus

Berdasarkan hasil pengukuran suhu tubuh pada Tabel 1, selanjutnya data dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji Kolmogorof-Smirnov. Hasilnya data berdistribusi normal dengan signifikansi $> 0,05$. Uji selanjutnya yaitu uji anova dengan SPSS 16.0. Hasil uji Anova menunjukkan perbedaan yang nyata pada nilai suhu tubuh sesudah perlakuan dengan nilai signifikansi $p=0,000$ ($p<0,05$). Nilai F_{hitung} sebesar 54,883 dan nilai F_{tabel} sebesar 2,525. Jadi nilai $F_{hitung} > F_{tabel}$ sehingga hipotesis diterima. Selanjutnya dilakukan uji lanjut Duncan dengan hasil uji menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata antar kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan subjek penelitian berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih diaklimasi terlebih dahulu selama satu minggu. Hal ini bertujuan untuk memberikan adaptasi pada tikus putih terhadap lingkungan baru (Ibrahim, 2014). Selanjutnya, suhu tubuh tikus putih diukur untuk mengetahui suhu awal sebelum diberikan perlakuan apapun. Hal ini dilakukan karena untuk mengetahui adanya pengaruh yang ditimbulkan oleh rebusan semanggi. Kemudian tikus putih disuntik dengan vaksin pentabio (DTP-HB-Hib) untuk membuat suhu tubuh tikus tinggi dan ditunggu selama 8 jam sebelum dilakukan pengukuran suhu demam. Menurut penelitian Maya dkk. (2015), suhu tubuh tikus putih mencapai puncak demam pada jam ke-8. Suhu tubuh yang meningkat sebesar atau sama dengan $0,6^{\circ}\text{C}$ sudah dapat dikategorikan demam. Selanjutnya, tikus putih diberi perlakuan dengan pemberian rebusan semanggi dengan konsentrasi yang berbeda-beda. Selang 1 jam, suhu tubuh tikus putih diukur dan diulangi selama 4 jam.

Berdasarkan hasil penelitian, setiap kelompok mengalami perubahan suhu dari sebelum dan sesudah perlakuan. Pada Tabel 1, dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol normal terjadi penurunan suhu dari suhu awal sebesar $36,4^{\circ}\text{C}$ dan suhu akhir $36,2^{\circ}\text{C}$. Kelompok kontrol normal (KN) hanya mengalami penurunan suhu sebesar $0,2^{\circ}\text{C}$. Hal ini dikarenakan pada kelompok kontrol normal tidak diberi perlakuan penyuntikan vaksin pentabio tetapi hanya diberi makanan dan minuman (tidak didemamkan). Kelompok kontrol normal hanya digunakan sebagai pembanding untuk kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol sakit (KS), suhu tubuh tikus putih menjadi sangat tinggi yaitu suhu awal sebesar $38,9^{\circ}\text{C}$ dan suhu akhir $38,5^{\circ}\text{C}$. Suhu tubuh tikus putih pada kelompok

kontrol sakit (KS) menunjukkan bahwa tikus putih tetap demam yang ditandai dengan kenaikan suhu tubuh di atas normal. Peningkatan suhu tubuh dikarenakan adanya induksi vaksin pentabio (DTP-HB-Hib).

Vaksin pentabio (DTP-HB-Hib) merupakan vaksin yang dapat menimbulkan efek samping berupa demam. Vaksin ini terdiri dari DTP, HB, dan Hib. Vaksin DTP terdiri dari kuman difteri atau toksoid difteri (*alumprecipitated toxoid*), toksoid tetanus, dan vaksin pertusis yang dilemahkan. Vaksin HB berasal dari antigen hepatitis B (HBsAg) murni yang dilemahkan. Vaksin Hib berasal dari bakteri subunit yang berupa kapsul polisakarida *Haemophilus influenzae* tipe b toksoid yang dikonjugasikan dengan protein toksoid tetanus (Biofarma, 2016). Vaksin pertusis fraksi sel (seluler) berisi komponen spesifik dari *Bordetella pertusis*. Sebagai pertahanan tubuh, sel-sel mononuklear mengeluarkan sitokin proinflamasi yang dapat mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Anochie, 2013).

Kelompok kontrol sakit juga mengalami penurunan suhu sebesar $0,4^{\circ}\text{C}$ meskipun tidak setinggi kelompok perlakuan. Hal ini dikarenakan pada proses pengujian, tikus putih tetap diberikan makanan dan minuman sehingga tikus putih tidak mengalami dehidrasi atau kekurangan cairan. Selain itu, aquades yang diberikan pada tikus putih tidak menimbulkan efek antipiretik tetapi hanya dapat mengurangi dehidrasi. Menurut Lubis (2009), demam juga dapat disebabkan oleh paparan panas yang berlebihan (*overhating*), alergi, dehidrasi atau kekurangan cairan dan gangguan sistem imun.

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bahwa pada kelompok perlakuan mengalami penurunan suhu yang tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada KP 1 (rebusan semanggi 50%) suhu tubuh mengalami penurunan yaitu dari $38,5^{\circ}\text{C}$ menjadi $37,0^{\circ}\text{C}$ (mengalami penurunan suhu $1,3^{\circ}\text{C}$) (Tabel 1). Hal ini dikarenakan adanya senyawa flavonon dari golongan flavonoid, solasodine dari golongan alkaloid, dan steroid yang terkandung di dalam semanggi. Kandungan tersebut dapat berperan sebagai antipiretik (Pavani, 2013). Flavonol merupakan golongan dari flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Flavonol menyebabkan terhambatnya dehidrogenase jalur pembentukan prostaglandin. Menurut Suwertayasa dkk. (2013), flavonoid memiliki mempunyai fungsi sebagai antipiretik yaitu bekerja sebagai inhibitor siklooksigenase dengan menghambat pembentukan enzim

siklooksigenase yang berperan dalam biosintesis prostaglandin.

Senyawa lain tanaman semanggi yang berperan sebagai antipiretik adalah alkaloid. Alkaloid pada tanaman semanggi memiliki kandungan antioksidan yang sama dengan jenis alkaloid yang ada pada *C. papaya*. Salah satu alkaloid yang berperan sebagai obat steroidal adalah solasodine. Alkaloid solasodine bersifat antipiretik yang bekerja dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase yang menyebabkan terhambatnya prostaglandin sehingga suhu tubuh dapat menurun. Menurut Sudjarwo (2006), alkaloid bertindak sebagai antipiretik yaitu dengan cara menghambat prostaglandin. Selain itu, ada lagi senyawa lain yang dapat berperan sebagai antipiretik pada tanaman semanggi yaitu steroid dari golongan triterpenoid.

Triterpenoid adalah senyawa metabolit sekunder yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena dan diturunkan dari hidrokarbon C 30 asiklik, yaitu skualena. Senyawa ini berbentuk siklik atau asiklik dan sering memiliki gugus alkohol, aldehida, atau asam karboksilat. Menurut Nurjanah dkk. (2012), triterpenoid yang terdapat dalam semanggi adalah steroid. Steroid merupakan golongan senyawa triterpenoid yang mengandung inti siklopentana perhidrofenantren. Cara kerja triterpenoid sama seperti para amino fenol dan asam asetil salisilat dalam menurunkan suhu tubuh. Para amino fenol bekerja dengan kemampuannya menghambat siklooksigenase di otak. Enzim siklooksigenase (COX) berperan dalam sintesis prostaglandin E2. Selain itu, golongan steroid ini dapat bertindak sebagai antipiretik dengan cara bekerja menghambat aktivitas enzim fosfolipase, mengurangi kebocoran mikrovaskuler, menghambat metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin, menghambat produksi sitokin, dan mencegah migrasi sel-sel piretik (Sudjarwo, 2006).

Pada konsentrasi rebusan semanggi 75% (KP2) suhu tubuh tikus putih mengalami penurunan setelah diberi rebusan semanggi. Penurunan suhu tubuh tikus putih pada KP2 lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi rebusan semanggi 50% (KP1) yaitu 38,3°C menjadi 36,6°C (mengalami penurunan suhu sebesar 1,7°C). Begitu juga dengan konsentrasi rebusan semanggi 100% (KP3) mengalami penurunan suhu yang lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan yang lain yaitu 38,4°C menjadi 36,2°C (Tabel 1).

Hal ini dikarenakan volume rebusan semanggi yang lebih tinggi yaitu 75 ml dan 100 ml, sedangkan untuk konsentrasi 50% hanya 50 ml. Artinya, semakin tinggi konsentrasi rebusan semanggi maka kandungan senyawa aktif yang berperan sebagai antipiretik juga semakin banyak sehingga efek antipiretiknya semakin tinggi.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, konsentrasi rebusan semanggi yang paling tepat untuk menurunkan suhu tubuh tikus adalah konsentrasi 100%. Hal ini dikarenakan tidak adanya penambahan aquades sehingga kandungan senyawa aktif yang dapat berperan sebagai antipiretik lebih banyak dibandingkan dengan konsentrasi yang lain. Mekanisme kerja menurunkan demam yaitu menghambat pengikat pirogen dengan reseptor di dalam nukleus preoptik hipotalamus anterior sehingga tidak terjadi peningkatan prostaglandin melalui siklus enzim siklooksigenase yang berakibat pada penghambatan kerja pirogen di hipotalamus (Sharma *et al.*, 2011).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa rebusan semanggi (*Marsilea crenata*) dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih (*Rattus norvegicus*) saat demam, dan konsentrasi 100% merupakan konsentrasi yang paling efektif untuk menurunkan suhu tubuh tikus putih (*Rattus norvegicus*).

DAFTAR PUSTAKA

- Anochie PI, 2013. Mechanism of Fever in Humans. *Int J Microbiol Immunol Res.* 2: 37-43.
- Biofarma, 2016. *Vaksin Pentabio*. Diakses dari <http://www.biofarma.co.id/produk/pentabio-vaksin-dtp-hb-hib-combination-vaccines-2/> pada tanggal 14 Juni 2016.
- Devi V dan Divya P, 2013. Antipyretic activity of ethanol and aqueous extract of root of asparagus racemosus in yeast induced pyrexia. *Asian Journal of Pharmaceutical and clinical research.* 6(3).
- Ibrahim N, Yusriadi, dan Ihwan. 2014. Uji Efek Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Burm.f. Nees) Dan Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal of Natural Science.* 3(3): 257-258.

- Kalay S, Widdhi B, dan Paulina VYY, 2014. Uji Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Prasman (*Eupatorium triplinerve* Vahl. Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang di Induksi Vaksin DTP HB. *Jurnal ilmiah Farmasi-UNSRAT*. 3(3).
- Lubis NL, 2009. *Depresi Tinjauan Psikologis*. Jakarta: Kencana Prenada Media Group.
- Maina GS, Mwangi BM, Njagi JM, Mworio JK, Juma KK, Aliyu U, Mwonjoria KJ, Njoroge WA, Ngugi MP, and Mburu ND, 2015. Antipyretic Properties of Dichloromethane: Methanolic Leaf and Root Bark Extracts of *Carissa edulis* in Rats. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 5(43): 12-20.
- Maya SW, Gayatri C, and Widya AL, 2015. Phytochemical screening and antipyretic effect of stem juice from kapok banana (*Musa paradisiaca* L) on white male rats stain wistar (*Rattus norvegicus*) induced with DTP-HB. *Jurnal Ilmiah Famasi- UNSRAT*. 4(1).
- Moot CL, Widdhi B, dan Jeane M, 2013. Uji Efek Antipiretik Infusa Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.) Terhadap Kelinci Jantan Yang Di Induksi Vaksin DTP HB. *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*. 2(3).
- Mwonjoria JK, Kariuki HN, dan Waweru FN, 2011. The Antinociceptive Antipyretic Effects of *Solanum incanum* (Linnaeus) in Animal Models. *International Journal of Phytopharmacology*. 2(1): 22-26.
- Nurjanah, Aulia A, dan Asadatun, 2012. Aktivitas Antioksidan dan Komponen Bioaktif Semanggi Air (*Marsilea crenata*). *Jurnal Inovasi dan Kewirausahaan*. 1(3): 152-158.
- Pavani AN, Somashekara SC, Jagannath N, Govindadas D, dan Sharavani P. 2013. Antipyretic activity of Piper nigrum in Wistar albino rats. *International journal of pharmaceutical and biomedical research*. 4(3):167-169.
- Sharma RK, Bharti J, Raipuria M, dan Hemlata J, 2011. Antipyretic Activity of Aqueous and Alcoholic Extracts of Noni on Yeast Induced Pyrexia in Rats. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2 (7):1850-1854
- Sudjarwo SA, 2006. *The potency of piperine as anti-inflammatory and analgesic in rats and mice*. *Folia medica Indonesian*. 41(3): 190-4
- Suhartono E, Bakhriansyah M, dan Rini H, 2010. Efek ekstrak *Stenochlaena palustris* terhadap jumlah circulating endothelial cells Marmota caligata setelah didemamkan. *Majalah Farmasi Indonesia*. 21(3): 166-170.
- Suwertayasa MP, Widdhi B, dan Hosen JE, 2013. Uji Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Tembelekan (*Lantana camara*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal ilmiah farmasi*. 2(3).