Efek antipiretik ekstrak daun jeruk nipis (*Citrus aurantiifolium*) pada tikus putih

Antipyretic effect of key lime (*Citrus aurantiifolium*) leaf extract on white rats

AMELIA KARTIKA WIDOWATI, NUR HAFIDHA HIKMAYANI, ETI PONCORINI PAMUNGKASARI

Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret. Jl. Ir. Sutami 36a Surakarta 57126, Jawa Tengah

Manuscript received: 8 Juli 2012. Revision accepted: 14 Agustus 2012.

Abstract. Widowati AK, Hikmayani NH, Pamungkasari EP. 2012. Antipyretic effect of key lime (*Citrus aurantiifolia*) leaf extract on white rats. *Biofarmasi* 10: 35-39. The objective of this study was to evaluate the antipyretic effect of key lime (*Citrus aurantiifolia* L.) leaf extract on white rats (*Rattus norvegicus*) induced fever by using DPT vaccine. Thirty male white rats with the body weight of ± 200 grams and the age of 2-3 months old were used in this study. Those rats were grouped equally into five groups, consisted of a negative control group (2 mL aquabidest), a positive control group (acetaminophen 6.3 mg/100 g of body weight), the first dose of key lime leaf extract (1.26 mg/100 g of body weight), the second dose (2.52 mg/100 g of body weight) and the third dose (5.04 mg/100 g of body weight). The measurement of rat temperature was conducted before and 2 hours after getting DPT vaccine, and every 30 minutes post-treatment until 120 minutes. Data at the 120th minute were analyzed by using *One-Way Anova* test. The results of *One-Way Anova* test showed that there were significant differences ($p < 0.05$) among treatment groups. The results of post-hoc test analysis showed that the significant differences ($p < 0.05$) were found between a negative control group and four other groups. There was no significant difference ($p > 0.05$) between a positive control group and three groups of key lime leaf extract. It concluded that the key lime leaf extract has an antipyretic effect on white male rats.

Keywords: acetaminophen, antipyretic, key lime leaf extract

PENDAHULUAN

Saat ini dengan meningkatnya taraf pendidikan masyarakat yang menuntut cara berpikir rasional maka obat dan cara pengobatan tradisional perlu dikaji secara berkesinambungan. Permasalahan yang ada saat ini diantaranya adanya kesenjangan persepsi antarpemerhati obat dan pengobatan tradisional dengan pengobatan modern. Dalam upaya mempersempit kesenjangan tersebut maka perlu dilakukan penelitian dan tindak lanjutnya.

Obat tradisional yang merupakan kekayaan Indonesia, menuntut masyarakat untuk menggalakkan penggunaan obat tradisional. Obat tradisional adalah bahan atau ramuan yang berasal dari bahan alam seperti tumbuh-tumbuhan yang dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit dan telah digunakan secara turun-temurun oleh masyarakat (Hargono 1992). Beberapa keunggulan obat tradisional antara lain memiliki efek samping yang lebih ringan jika dibandingkan obat sintetik. Selain itu, obat tradisional juga terjangkau oleh semua kalangan masyarakat, karena harganya relatif lebih murah (Afdhal 1996).

Penggunaan obat tradisional oleh masyarakat antara lain sebagai obat penurun demam atau antipiretik (Wijayakusuma 1995). Penggunaan obat tradisional sebagai antipiretik menduduki urutan kedua setelah penggunaan obat tradisional untuk mengatasi pusing. Hal ini dikarenakan demam merupakan gejala penyakit yang sering terjadi. Demam menempati urutan kedua dari gejala

yang sering dikeluhkan masyarakat setelah nyeri (Notosiswoyo et al. 1998).

Obat kimia yang biasa digunakan untuk menurunkan demam adalah parasetamol dan asetosal. Sekitar 175 juta tablet parasetamol dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia setiap tahunnya ketika gejala demam muncul, karena obat tersebut dianggap cukup aman, mudah didapat, dan harganya relatif terjangkau. Namun, beberapa penelitian tentang parasetamol akhir-akhir ini menemukan bahwa meskipun cukup aman, parasetamol ternyata memiliki banyak efek samping (Sajuthi 2003).

Salah satu jenis bahan tradisional yang sering digunakan sebagai pereda demam adalah daun jeruk nipis. Penggunaan daun jeruk nipis sebagai obat tradisional berhubungan erat dengan kandungan zat aktif yang dimilikinya. Salah satu zat aktif tersebut adalah flavonoid. Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa flavonoid memiliki efek antipiretik. Flavonoid mampu menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin (Amili et al. 2008). Peningkatan prostaglandin akan menginduksi terjadinya kenaikan *set point* suhu tubuh, sehingga menimbulkan demam (Sherwood 2001; Guyton 2007). Oleh karena itu, tanaman yang mengandung flavonoid, seperti jeruk nipis, berpotensi sebagai antipiretik. Penelitian mengenai potensi ekstrak daun jeruk nipis sebagai antipiretik belum pernah dilakukan, oleh karena itu diperlukan suatu pengujian secara ilmiah untuk membuktikan kebenaran dari dugaan tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antipiretik ekstrak daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* L.) pada tikus putih.

BAHAN DAN METODE

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Universitas Setia Budi, Surakarta dan Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Alat dan bahan penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang, timbangan, termometer digital, arloji/*stopwatch*, jarum suntik, spuit pencekok, *beaker glass*, dan pengaduk kaca. Sementara itu, bahan-bahan yang digunakan yaitu ekstrak daun jeruk nipis, akuabides, asetaminofen dalam bentuk tablet, vaksin DPT, alkohol 70%, dan kapas.

Jenis penelitian

Penelitian ini bersifat kuasi eksperimental dengan rancangan penelitian berupa *the post-test only with control group design*.

Subjek penelitian

Subjek dari penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipilih berdasarkan kriteria sebagai berikut: berjenis kelamin jantan, galur Wistar, berat badan ± 200 gram, berumur 2-3 bulan, sehat, dan belum kawin.

Teknik sampling

Teknik sampling dalam penelitian ini menggunakan metode *purposive sampling* untuk menentukan subjek penelitian. Jumlah sampel ditentukan dengan menggunakan rumus Federer yaitu: $(k-1)(n-1) \geq 15$ (Smith dan Mangkoewidjojo 1998). Terdapat 5 kelompok pada penelitian ini, dengan demikian perhitungan dengan rumus Federer dalam menentukan jumlah sampel tiap kelompok adalah $n \geq 5$.

Dari hasil perhitungan menggunakan rumus Federer didapatkan jumlah sampel untuk tiap kelompok yaitu sebanyak 5 sampel. Dengan demikian, jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 25 sampel. Namun untuk mengantisipasi jika terdapat tikus yang mati di tengah percobaan berlangsung maka disediakan 30 ekor tikus, dengan 5 ekor tikus sebagai cadangan.

Cara kerja

Penentuan dosis ekstrak daun jeruk nipis

Volume cairan maksimal yang dapat diberikan secara per oral pada tikus putih adalah 5 mL/100 g BB. Disarankan takaran dosis tidak sampai melebihi setengah kali volume maksimalnya (Imono dan Nurlaila 1986). Takaran daun jeruk nipis yang biasa digunakan adalah 10 g. Uji pendahuluan atau orientasi dosis perlu dilakukan karena belum ada riset tentang dosis standar daun jeruk nipis untuk pengobatan secara per oral.

Faktor konversi dosis untuk manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus putih dengan berat badan 200 g

adalah 0,018. Adapun berat rata-rata manusia Indonesia adalah 50 kg (Ngatidjan 1991). Dengan demikian, dosis daun jeruk nipis untuk tikus yaitu sebesar: 126 mg/100 g BB.

Persentase dari daun jeruk nipis segar ke ekstrak daun jeruk nipis dengan kandungan yang sama yaitu sebesar 2%. Dosis ekstrak daun jeruk nipis untuk tikus putih jantan yaitu:

$$= (126 \times 2\%) / 100 \text{ g BB}$$

$$= 2,52 / 100 \text{ g BB} / 2 \text{ mL}$$

$$\text{Dosis I} = 1,26 \text{ mg ekstrak} / 100 \text{ g BB} / 2 \text{ mL}$$

$$\text{Dosis II} = 2,52 \text{ mg ekstrak} / 100 \text{ g BB} / 2 \text{ mL}$$

$$\text{Dosis III} = 5,04 \text{ mg ekstrak} / 100 \text{ g BB} / 2 \text{ mL}$$

Penentuan dosis asetaminofen

Dosis lazim asetaminofen pada manusia adalah 500 mg. Konversi dosis dari manusia dengan berat badan 70 kg ke tikus dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Adapun berat rata-rata manusia Indonesia adalah 50 kg (Ngatidjan 1991). Dengan demikian, dosis asetaminofen untuk tikus adalah: 6,3 mg/100 g BB.

Pembuatan ekstrak daun jeruk nipis

Ekstrak daun jeruk nipis dibuat dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%, pelarut sempurna untuk flavonoid. Ekstrak yang dihasilkan merupakan ekstrak kental. Setelah diadaptasikan selama 6 hari di tempat percobaan, tikus putih dipuasakan selama 6 jam sebelum perlakuan. Tikus putih kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus putih. Suhu rektal tikus putih diukur terlebih dahulu untuk mengetahui suhu tubuh normal, kemudian tikus putih disuntik dengan vaksin DPT 0,4 cc secara intramuskuler. Penentuan dosis tersebut berdasarkan hasil orientasi dosis pada tikus putih jantan. Untuk mengetahui derajat peningkatan suhu tubuh setelah penyuntikan vaksin maka 2 jam setelah dilakukan penyuntikan, suhu rektal tikus putih diukur terlebih dahulu.

Pemberian perlakuan

Dua jam setelah pemberian vaksin, masing-masing kelompok diberi perlakuan sebagai berikut: (i) Kelompok 1 diberi 2 mL larutan akuabides secara per oral, (ii) Kelompok 2 diberi larutan asetaminofen secara per oral, (iii) Kelompok 3 diberi ekstrak daun jeruk nipis dengan dosis 1,26 mg/100 g BB/2 mL, (iv) Kelompok 4 diberi ekstrak daun jeruk nipis dengan dosis 2,52 mg/100 g BB/2 mL, dan (v) Kelompok 5 diberi ekstrak daun jeruk nipis dengan dosis 5,04 mg/100 g BB/2 mL.

Setelah perlakuan

Tiga puluh menit setelah perlakuan, suhu rektal diukur lagi, sampai percobaan pada menit ke-120 dengan interval pengukuran 30 menit.

Analisis data

Data ditabulasi dan ditampilkan dalam bentuk grafik. Data yang diperoleh dari penelitian dianalisis secara statistik dengan uji *Anova* dan uji *post-hoc*. Uji *Anova* adalah uji untuk membandingkan perbedaan rerata suhu

pada kelima kelompok, sedangkan uji *post-hoc* adalah uji untuk membandingkan perbedaan *mean* antara dua kelompok dengan nilai $\alpha=0,5$ (Murti 1994).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian

Penelitian ini dilakukan terhadap 5 kelompok perlakuan, terdiri dari 3 kelompok dengan pemberian ekstrak daun jeruk nipis dosis 1,26 mg/100 g BB/2 mL, dosis 2,52 mg/100 g BB/2 mL, dan dosis 5,04 mg/100 g BB/2 mL, satu kelompok dengan pemberian 2 mL larutan akuabides secara per oral sebagai kontrol negatif, serta satu kelompok dengan pemberian larutan asetaminofen secara per oral sebagai kontrol positif. Pengamatan dilakukan sebanyak 6 kali. Pengamatan pertama dilakukan sebelum eksperimen untuk mengetahui suhu normal tikus putih. Pengamatan kedua dilakukan 2 jam setelah pemberian vaksin DPT 0,4 cc untuk mengetahui peningkatan suhu tubuh. Adapun empat pengamatan lainnya adalah pengukuran suhu tubuh untuk mengetahui efek perlakuan yang dilakukan 30 menit, 60 menit, 90 menit, dan 120 menit setelah perlakuan.

Gambar 1 merupakan hasil pengamatan suhu tubuh tikus putih untuk mengetahui perbandingan efek antipiretik ekstrak daun jeruk nipis dengan 3 macam dosis dan dua jenis kontrol yaitu larutan akuabides dan asetaminofen. Berdasarkan hasil pada Gambar 1 dapat diketahui perubahan suhu tubuh tikus putih dalam 6 waktu pengamatan. Kelompok tikus putih yang mendapat perlakuan kontrol negatif (diberi 2 mL larutan akuabides secara per oral) mengalami peningkatan suhu tubuh sejak awal (kondisi normal sebelum eksperimen) hingga pengamatan terakhir (120 menit setelah perlakuan). Adapun 4 kelompok tikus putih yang lain secara umum mengalami peningkatan suhu tubuh dari awal hingga 30 dan 60 menit setelah perlakuan, setelah itu penurunan suhu tubuh mulai tampak pada menit ke-90 dan selanjutnya 120 menit setelah perlakuan.

Data pengamatan terakhir suhu tubuh (120 menit setelah perlakuan) selanjutnya dianalisis dengan uji *Anova* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan (pengaruh perlakuan terhadap suhu tubuh). Apabila terdapat perbedaan yang signifikan maka dilakukan uji lanjut (*post hoc-test*) untuk mengetahui perbedaan dari masing-masing pasangan kelompok perlakuan.

Hasil analisis data

Uji *Anova* dilakukan untuk membandingkan rerata suhu tubuh antar lima kelompok perlakuan. Uji *Anova* merupakan metode komparasi parametrik yang mensyaratkan asumsi normalitas dan homogenitas variansi. Uji normalitas dilakukan terhadap data pada masing-masing kelompok, sedangkan uji homogenitas variansi dilakukan terhadap variansi antarkelompok. Hasil uji normalitas disajikan pada Tabel 1. Berdasarkan hasil pada Tabel 1 diperoleh hasil uji normalitas dengan menggunakan metode Shapiro-Wilk. Metode tersebut dipilih karena ukuran sampel yang sangat kecil ($n=6$).

Metode Shapiro-Wilk biasanya digunakan pada ukuran sampel yang kecil ($n<25$). Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat diketahui bahwa pengujian terhadap data dari kelima kelompok dihasilkan $p>0,05$. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa data pengamatan terdistribusi normal.

Hasil uji homogenitas variansi data suhu pada menit ke-120 dengan uji Levene menunjukkan $p=0,453$, hal ini berarti $p>0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa variansi antarperlakuan termasuk homogen. Dengan terpenuhinya syarat normalitas dan homogenitas variansi maka dapat dilakukan analisis dengan uji *Anova* kemudian dilanjutkan dengan *post hoc-test* menggunakan teknik *Least Significant Different* (LSD) apabila hasil uji *Anova* menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Hasil uji *Anova* pada data suhu pada menit ke-120 memberikan nilai $p<0,05$, sehingga H_0 ditolak atau H_a diterima. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan suhu tubuh yang signifikan antar kelompok pada 120 menit setelah perlakuan, sehingga dilanjutkan dengan *post-hoc test*, dan hasilnya disajikan pada Tabel 2.

Berdasarkan hasil pada Tabel 2 dapat diketahui hasil perbandingan antar dua kelompok perlakuan dari 5 perlakuan dalam eksperimen. Kelompok dengan perlakuan kontrol negatif (diberi larutan akuabides) adalah satu-satunya kelompok yang berbeda secara signifikan dengan 4 kelompok lainnya ($p<0,05$). Dosis 1 berbeda secara signifikan dengan dosis 2 dan 3. Dosis 2 dan 3 tidak menunjukkan perbedaan rerata suhu yang signifikan. Namun demikian, ketiga kelompok yang diberi ekstrak daun jeruk nipis tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif ($p>0,05$).

Gambar 1. Rerata suhu tubuh (dalam °C) tikus putih pada berbagai perlakuan dalam 6 kali pengamatan. Keterangan: I = Kelompok kontrol negatif diberi 2 mL larutan akuabides secara per oral, II = Kelompok kontrol positif diberi larutan asetaminofen secara per oral, III = Kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun jeruk nipis dosis 1,26 mg/100 g BB/2 mL, IV = Kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun jeruk nipis dosis 2,52 mg/100 g BB/2 mL, V = kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun jeruk nipis dosis 5,04 mg/100 g BB/2 mL.

Tabel 1. Hasil uji normalitas data suhu tubuh pada menit ke-120

Kelompok perlakuan	Nilai p
Kontrol negatif	0,331
Kontrol positif	0,126
Dosis 1	0,421
Dosis 2	0,619
Dosis 3	0,865

Tabel 2. Hasil *Post-Hoc Test* dengan LSD pada data suhu menit ke-120

Perbandingan antar kelompok perlakuan	Rerata suhu tubuh (°C)	Interval signifikansi	Taraf kepercayaan 95%
Kontrol negatif vs kontrol positif	1,850	0,000*	1,400-2,300
Kontrol negatif vs dosis 1	1,450	0,000*	1,000-1,900
Kontrol negatif vs dosis 2	2,083	0,000*	1,633-2,534
Kontrol negatif vs dosis 3	1,900	0,000*	1,450-2,350
Kontrol positif vs dosis 1	0,400	0,079	-0,850-0,500
Kontrol positif vs dosis 2	0,233	0,296	-0,217-0,684
Kontrol positif vs dosis 3	0,050	0,821	-0,400-0,500
Dosis 1 vs dosis 2	0,633	0,008*	0,183-1,084
Dosis 1 vs dosis 3	0,450	0,050	0,000-0,900
Dosis 2 vs dosis 3	0,183	0,410	-0,634-0,267

Keterangan: *Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$)

Pembahasan

Berdasarkan hasil pengukuran suhu rektal tikus putih, suhu awal pada semua kelompok relatif sama. Setelah dilakukan induksi demam dengan vaksin DPT, suhu tubuh meningkat pada setiap kelompok. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian vaksin DPT dapat menimbulkan demam. Menurut Tumbelaka dan Hadinegoro (2005), vaksin DPT terdiri atas kuman difteri yang dilemahkan atau toksoid difteri (*alumprecipitated toxoid*), toksoid tetanus, dan vaksin pertusis dengan menggunakan fraksi sel (selular) yang berisi komponen spesifik dari *Bordetella pertusis*. Komponen tersebut merupakan pemicu terjadinya demam.

Variasi dalam suatu kelompok perlakuan menunjukkan adanya faktor endogen dari masing-masing tikus putih jantan yang bersifat individual terhadap agen pencetus demam dan banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor nonfisik dan lingkungan. Stres pada tikus akibat pengukuran suhu rektal yang dilakukan secara berulang-ulang diduga merupakan salah satu faktor pengganggu yang menyebabkan kenaikan suhu tubuh tikus.

Menurut Aiache (1993), variasi suhu hasil pengukuran diduga disebabkan adanya keragaman kepekaan setiap hewan uji yang merupakan akibat dari perbedaan kondisi biologis, yaitu ketersediaan hayati dan perubahan hayati suatu obat. Penurunan efek obat diduga merupakan akibat dari penyerapan yang tidak optimal pada saluran pencernaan, pembuluh darah, atau adanya peningkatan ekskresi melalui ginjal.

Sebagaimana yang diperlihatkan pada Gambar 1, suhu tubuh meningkat secara signifikan dari pengamatan awal hingga 2 jam setelah pemberian vaksin DPT. Secara umum, peningkatan suhu tubuh terus terjadi hingga pengamatan keempat, yaitu pada menit ke-60 setelah perlakuan, meskipun tidak sedrastis sebelum diberi perlakuan. Peningkatan suhu tubuh tersebut diduga akibat efek antipiretik kelompok perlakuan belum bekerja dan/atau efek pirogen dari vaksin DPT masih bekerja lebih dominan. Efek antipiretik mulai terlihat pada pengamatan kelima, yaitu pada 90 menit setelah perlakuan. Suhu terus mengalami penurunan hingga pengamatan terakhir, yaitu menit ke-120 setelah perlakuan. Analisis variasi suhu (*Anova*) dilakukan berdasarkan data pengamatan terakhir.

Pada kelompok perlakuan yang diberi asetaminofen, penurunan suhu tubuh sudah mulai tampak pada menit ke-60 tetapi sangat kecil, baru pada menit ke-90 terjadi penurunan suhu yang cukup signifikan. Hal ini sesuai dengan pendapat Ganiswara (2003), bahwa kadar puncak parasetamol dalam plasma darah dicapai dalam waktu 60-90 menit.

Pada kelompok perlakuan yang diberi larutan akuabides, kenaikan suhu tubuh terjadi sejak sebelum diberi vaksin DPT hingga pengamatan terakhir. Hal ini berarti pada penelitian ini akuabides dianggap tidak memiliki efek antipiretik sehingga digunakan sebagai kontrol negatif.

Uji *Anova* dilakukan untuk menguji ada tidaknya perbedaan yang signifikan di antara lima kelompok perlakuan. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antarkelompok perlakuan pada akhir waktu penelitian (menit ke-120). Selanjutnya, letak perbedaan diketahui berdasarkan uji lanjut setelah uji *Anova*, yaitu *post-hoc test*. Dengan demikian, terlihat bahwa perbedaannya terletak pada suhu kelompok kontrol negatif dengan empat kelompok yang lain. Apabila dibandingkan satu per satu, terdapat beberapa kelompok yang menunjukkan perbedaan yang signifikan, namun secara keseluruhan hasil penelitian ini menunjukkan ekuipotensi (daya antipiretik yang setara/sebanding) antara ketiga dosis ekstrak daun jeruk nipis dengan asetaminofen.

Perbedaan yang signifikan terlihat antara kelompok yang diberi ekstrak daun jeruk nipis dosis 1 dengan dosis 2, dimana dosis 2 lebih efektif dalam menghasilkan efek antipiretik dibandingkan dosis 1. Hal tersebut diduga disebabkan oleh perlakuan dosis 1 masih belum optimal, sehingga reseptor- reseptor dari tubuh belum semua terikat. Selain itu, teknik pemberian ekstrak daun jeruk nipis secara oral yang kurang tepat, daya serap obat secara oral yang lambat, dan terhambatnya tahapan pada penyerapan obat sampai ke pembuluh darah juga dapat mempengaruhi hasil percobaan.

Hasil uji *post-hoc* menunjukkan bahwa dosis 3 tidak berbeda secara signifikan, baik dengan dosis 2 maupun dosis 1. Dosis 3 adalah perlakuan yang memberikan hasil paling mirip dengan asetaminofen. Pada penelitian ini, dosis 2 (2,52 mg/100 gr BB) dapat dikatakan sebagai dosis yang memberikan hasil optimal, karena memberikan rerata suhu yang paling mendekati normal. Secara umum, semua kelompok perlakuan dapat mengembalikan suhu tubuh

dalam batas normal (36,5-37,2°C), kecuali kelompok kontrol negatif.

Adanya efek antipiretik tersebut diduga disebabkan oleh kandungan senyawa flavonoid dalam daun jeruk nipis. Menurut Robinson (1995), flavonoid dapat menghambat enzim siklooksigenase, khususnya siklooksigenase-2 yang berperan dalam biosintesis prostaglandin, sehingga demam terhambat.

Hasil penelitian ini juga mendukung penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa tanaman yang mengandung flavonoid memiliki efek antipiretik, seperti tanaman bayam duri (Kumar et al. 2009), semak bunga putih (Owoyele et al. 2008), umbi bawang merah (Setiyawan 2005), dan brotowali (Ernitawati 2004).

Pada penelitian ini tidak terlihat adanya efek samping ekstrak daun jeruk nipis terhadap tikus percobaan. Meskipun daun jeruk nipis bersifat asam, tidak ada tikus yang mengalami diare atau muntah, hal ini menunjukkan bahwa dosisnya diduga sudah tepat. Keterbatasan dari penelitian ini adalah tidak dilakukan randomisasi (pembagian kelompok secara acak).

KESIMPULAN

Ekstrak daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* L.) memberikan efek antipiretik pada tikus putih yang telah diinduksi demam menggunakan vaksin DPT. Efek antipiretik yang ditimbulkan oleh ekstrak daun jeruk nipis setara dengan efek antipiretik asetaminofen. Ekstrak daun jeruk nipis dosis 2,52 mg/100 g BB merupakan dosis yang paling efektif dibandingkan dosis 1,26 mg/100 g BB dan 5,04 mg/100 g BB.

DAFTAR PUSTAKA

- Afdhal A. 1996. Pengembangan dan prospek industri jamu di Indonesia. *Warta Tanaman Obat Indonesia* 3(1).
- Aiache JM. 1993. *Farmasetika 2*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Amili, Rusnaldi, Lukmayani Y. 2008. Uji efek antipiretik jus jeruk nipis pada tikus putih galur Sprague Dawley sel kelamin. *MIMBAR* 24(1): 27-35.
- Ernitawati B. 2004. Efek Antipiretik Air Rebusan Batang Brotowali (*Tinospora crispa* Miers.) pada Tikus Putih. [Skripsi]. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Ganiswara SG. 2003. Farmakologi dan terapi. Bagian Farmakologi, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Guyton AC. 2007. Suhu tubuh, pengaturan suhu tubuh, dan demam. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-11. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hargono D. 1992. Tumbuhan obat dan pelayanan kesehatan. Antropologi Kesehatan Indonesia. Jilid ke-1. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Imono AD, Nurlaila. 1986. Obat tradisional dan fitoterapi uji toksikologi. Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Kumar BSA, Lakshman K, Jayaveera KKN et al. 2009. Antinociceptive and antipyretic activities of *Amaranthus viridis* Linn. in different experimental models. *Avicenna J Med Biotechnol* 1(3): 167-171.
- Murti B. 1994. Penerapan metode statistik non parametrik dalam ilmu-ilmu kesehatan. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Ngatidjan. 1991. Petunjuk laboratorium, metode laboratorium dalam toksikologi. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Notosiswoyo M, Supardi S, Winarsih. 1998. Pengobatan sendiri terhadap demam, batuk, pilek, dan pusing dengan obat kimia dan tradisional di pedesaan. *Media Litbangkes* 7(2).
- Owoyele BV, Oguntoye SO, Dare K et al. 2008. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities from flavonoid fractions of *Chromolaena odorata*. *J Med Plants Res* 2(9): 219-225.
- Robinson T. 1995. Kandungan organik tumbuhan tinggi. Penerbit ITB, Bandung.
- Sajuthi D. 2003. Efek antipiretik ekstrak cacing tanah. www.kompas.com. [4 September 2009].
- Setiyawan D. 2005. Efek Antipiretik Air Perasan Umbi Bawang Merah (*Allium ascalonicum* Linn.) pada Tikus Putih Jantan. [Skripsi]. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Sherwood L. 2001. Keseimbangan tubuh dan pengaturan suhu. Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem. Edisi ke-2. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Smith JB, Mangkoewidjojo S. 1998. Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. Indonesia University Press, Jakarta.
- Tumbelaka AR, Hadinegoro SRS. 2005. Difteria, pertusis, tetanus. Pedoman Imunisasi di Indonesia. Edisi Kedua. Satgas Imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia, Badan Penerbit Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta.
- Wijayakusuma H. 1995. Tanaman berkhasiat obat di Indonesia. Pustaka Kartini, Jakarta.