

**UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN JARAK PAGAR
(*Jatropha curcas* L.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT**

**ANTIPIRETIC ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF *Jatropha curcas* L.
LEAVES ON WHITE MALE RATS (*Rattus norvegicus*) WISTAR STRAIN INDUCED
DPT VACCINE**

Angel Trivonia Gosal^{1*}, Edwin de Queljoe¹⁾, Elly J. Suoth¹⁾

1) Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

*angeltrivoniagos@gmail.com

ABSTRACT

Jatropha curcas L. leaves is plants containing saponins, flavonoid compounds such as kaempferol, nicotiflorin, quersitin, astragalin, ricinin and vitamin C. Flavonoids showed more than one hundred kinds of bioactivity, which is antipyretic, analgesic and anti-inflammatory effects. Several researches informed that flavonoid compound had antipyretic activity. The aim of this study was to examined the effect of ethanolic extract of *Jatropha curcas* L. leaves as antipyretic on white Wistar male rats (*Rattus norvegicus*) induced with DPT. There were 15 rats tested, divided into 5 groups that is negative control (CMC 1%), positive control (paracetamol) and treatment group of physic nut leaves extract 200 mg, 400 mg and 800 mg. Every rat was induced by fever using 0,4 ml of DPT vaccine intramuscularly. The temperature was measured before the rats were induced, 2-3 hour after induced and every 30 minute for 3 hours. The data obtained were analyzed by ANOVA (Analysis of Variants) and LSD. The results showed that the dose group of *Jatropha curcas* L. leaves ethanol extract had comparable activity with positive control of paracetamol in reducing fever. The conclusion was the ethanol extract of *Jatropha curcas* L. leaves has an antipyretic activity that could reduce temperature on white Wistar male rats at a dose of 200 mg, 400 mg and 800 mg.

Keywords: *Jatropha curcas* L., antipyretic, *Rattus norvegicus*

ABSTRAK

Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) merupakan tanaman yang mengandung saponin, senyawa flavonoida antara lain kaempferol, nikotiflorin, kuersitin, astragalin, risinin dan vitamin C. Flavonoid menunjukkan lebih dari seratus macam bioaktivitas, antara lain efek antipiretik, analgetik dan antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi vaksin DPT. Hewan uji yang digunakan sebanyak 15 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif (CMC 1%), kontrol positif (parasetamol) dan kelompok dosis uji yaitu pemberian ekstrak daun jarak pagar 200 mg, 400 mg dan 800 mg. Setiap tikus diinduksi demam dengan vaksin DPT dosis 0,4 ml secara intramuskular. Pengukuran suhu dilakukan sebelum induksi, 2-3 jam setelah pemberian induksi dan setiap 30 menit selama 3 jam. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA (*Analysis of Variance*) dan uji LSD (*Least Significant Different*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok dosis ekstrak etanol daun jarak pagar memiliki aktivitas yang sebanding dengan kontrol positif parasetamol dalam menurunkan demam. Kesimpulannya ekstrak etanol daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) memiliki aktivitas antipiretik yang dapat menurunkan suhu tubuh pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) pada dosis 200 mg, 400 mg dan 800 mg.

Kata kunci: *Jatropha curcas* L., antipiretik, *Rattus norvegicus*

PENDAHULUAN

Pengobatan tradisional di Indonesia menggunakan bahan-bahan yang terdapat di alam sekitar dan merupakan bagian dari kebudayaan bangsa yang turun-temurun (Hayati *et al.*, 2012). Pada masyarakat pedesaan di Bali, jarak pagar sudah biasa dipakai sebagai obat, diantaranya getah dipakai untuk obat oles pada sariawan dan obat oles untuk luka baru (sebagai pengganti dari obat merah). Daun yang masih muda dicampur dengan bawang merah dan sedikit air kemudian diperas, perasannya ini biasanya dipakai sebagai obat penurun panas (Taufan dan Taufik, 2007). Daun jarak pagar mengandung saponin, senyawa flavonoida antara lain kaempferol, nikotiflorin, kuersitin, astragalin, risinin dan vitamin C (Sudibyo, 1998)

Salah satu metabolit sekunder yang dapat digunakan sebagai obat penurun panas adalah flavonoid. Flavonoid menunjukkan lebih dari seratus macam bioaktivitas. Bioaktivitas yang ditunjukkan antara lain efek antipiretik, analgetik dan antiinflamasi (Wijayakusuma, 2001).

Demam atau pireksia merupakan gejala dari suatu penyakit. Dampak negatif demam antara lain mengakibatkan dehidrasi, kekurangan oksigen, kerusakan saraf, serta rasa tidak nyaman seperti sakit kepala, nafsu makan menurun (anoreksia), lemas, dan nyeri otot. Untuk mengurangi dampak negatif tersebut, demam dapat diobati dengan antipiretik (Arifianto dan Hariadi, 2007). Obat antipiretik yang sering digunakan untuk mengobati demam yaitu parasetamol (Moot *et al.*, 2013).

Beberapa hasil penelitian tentang parasetamol akhir-akhir ini menemukan bahwa meskipun cukup aman, parasetamol memiliki banyak efek samping (Sajuthi, 2003). Selain itu, ada kemungkinan kemiripan struktur parasetamol dengan flavonoid (Robinson, 1991). Oleh karena adanya efek samping yang muncul pada penggunaan parasetamol jangka panjang

dan dalam dosis besar, maka perlu dipikirkan alternatif cara mengurangi munculnya efek samping tersebut, diantaranya melalui penggunaan tanaman tradisional untuk terapi demam. Berdasarkan uraian tersebut, daun jarak pagar yang mengandung flavonoid diharapkan mempunyai aktivitas antipiretik yang dapat menurunkan demam.

METODOLOGI PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini berlangsung dari bulan Januari-Juli 2020 dan dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Laboratorium Farmakologi Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi Manado.

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini ialah eksperimen laboratorium menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), dengan 5 macam perlakuan masing-masing perlakuan dengan 3 ulangan. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif diberi CMC 1% dan induksi vaksin DPT, kelompok 2 sebagai kontrol positif diberi parasetamol dan induksi vaksin DPT. Kelompok 3-5 diberi perlakuan ekstrak daun jarak pagar dengan dosis yang berbeda-beda yaitu 200 mg, 400 mg dan 800 mg dengan induksi vaksin DPT.

Alat dan Bahan

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain: *syringe* 1 ml, termometer digital, ayakan 200 mesh, oven, spuit pencekok/oral 1 ml, batang pengaduk, timbangan analitik, gelas ukur, beker gelas, kertas saring, sarung tangan lateks dan kain, masker, botol sampel, gunting, blender, cawan petri dan kandang.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain: tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) 15 ekor, daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.), CMC (*carboxymethylcellulose*), aquades, etanol 96%, pangan tikus berupa beras jagung dan pelet, parasetamol 500 mg dan vaksin DPT.

Prosedur Penelitian

Penyiapan Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan uji yang terbagi atas 5 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri atas 3 ekor tikus galur wistar jantan. Hewan uji diaklimasi selama kurang lebih 2 minggu sebelum perlakuan. Semua tikus diadaptasikan dengan tempat tinggal yang baru dengan pemberian makanan dan minuman yang rutin.

Pengambilan dan Penyiapan Sampel

Daun muda jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) sebanyak 2 kg diperoleh dari pekarangan rumah dengan alamat Sindulang Singkil, Kelurahan Islam, Lingkungan IV, Kecamatan Tuminting, Manado, Sulawesi Utara. Daun jarak pagar dicuci bersih dengan air mengalir, ditiriskan, dipotong halus dan ditimbang berat basahanya kemudian dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40°C. Setelah kering, kemudian daun dihaluskan dengan menggunakan *blender* dan diayak hingga diperoleh simplisia (Rivai *et al.*, 2010).

Ekstraksi

Simplisia daun jarak pagar dilakukan maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Kemudian ekstrak didiamkan selama 5 hari dengan beberapa kali pengadukan. Hasilnya disaring dengan kertas saring dan dilakukan

remaserasi dan dibiarkan selama 2 hari. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan menggunakan oven pada suhu 40°C hingga diperoleh hasil berupa ekstrak kental (Mongi *et al.*, 2019).

Pembuatan CMC 1%

Larutan stok CMC 1% dibuat dengan menimbang serbuk CMC sebanyak 1 gram kemudian dimasukkan ke dalam mortar yang berisi 50 ml aquades panas dan didiamkan selama 30 menit sampai diperoleh massa transparan, diaduk lalu diencerkan dengan aquades hingga 100 ml (Anief, 1995), kemudian didinginkan. Perbandingan aquades dengan CMC adalah 100:1 artinya di dalam 100 ml aquades terdapat 1 gram CMC.

Pembuatan Larutan Uji

Pembuatan larutan uji diawali dengan menimbang ekstrak kental daun jarak pagar sesuai dengan masing-masing dosis 3,6 mg/200 gr BB; 7,2 mg/200 gr BB; 14,4 mg/200 gr BB. Ekstrak ditimbang dan kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan larutan CMC 1% hingga tanda tera kemudian disonifikasi sampai homogen selama 30 menit. Setelah homogen, masing-masing dosis ekstrak dimasukkan ke dalam wadah dan diberi label.

Penyiapan Suspensi Parasetamol

Dosis parasetamol untuk manusia adalah 500 mg, maka dosis parasetamol untuk tikus putih adalah $500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg}$ (0,018 merupakan faktor konversi dosis manusia ke tikus putih) (Suwertayasa *et al.*, 2013). Kemudian dilakukan uji keseragaman bobot. Tablet parasetamol 500 mg ditimbang sebanyak 20 tablet, kemudian digerus dan ditimbang berat serbuk. Serbuk parasetamol diambil sesuai dengan perhitungan dosis kemudian dimasukkan dalam mortar dan ditambahkan dengan larutan

CMC sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml. Kemudian volumenya dicukupkan hingga 10 ml dengan larutan CMC (Rahimah *et al.*, 2013).

Pemberian Vaksin DPT

Hewan uji dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam namun tetap diberi minum. Semua hewan uji diukur suhu rektal sebelum dan sesudah induksi dengan vaksin DPT. Hewan uji diinduksi secara intramuskular (i.m.) menggunakan vaksin DPT sebanyak 0,4 ml. Kemudian 2-3 jam setelah pemberian induksi, dilakukan kembali pengukuran suhu tubuh tikus. Jika terjadi peningkatan suhu tubuh lebih dari atau sama dengan 1,5°C dari suhu awal maka tikus dikatakan demam.

Pengujian

Pengujian pada tikus putih kelompok pertama diberi sediaan oral dimana kontrol negatif diberikan larutan CMC, kelompok 2 sebagai kontrol positif diberi parasetamol. Kelompok 3-

5 diberi perlakuan ekstrak daun jarak pagar dengan dosis yang berbeda-beda yaitu 3,6 mg; 7,2 mg dan 14,4 mg sebanyak 1 ml. Suhu rektal hewan uji diukur menggunakan termometer digital setiap 30 menit hingga menit ke-180 setelah diinduksikan dengan vaksin DPT (Ermawati *et al.*, 2011)

Analisis data

Data yang diperoleh dari penelitian dianalisis secara statistik menggunakan uji ANOVA (*Analysis of Variance*) dan uji LSD (*Least Significant Different*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini terdapat 5 kelompok perlakuan yang terdiri dari kontrol negatif, kontrol positif, dan ekstrak etanol daun jarak pagar dengan dosis 200 mg, 400 mg dan 800 mg. Pengukuran suhu dilakukan sebelum induksi vaksin DPT, 2-3 jam setelah induksi vaksin DPT, dan setiap 30 menit selama 3 jam. Hasil pengukuran rata-rata penurunan suhu tikus yang diberi perlakuan disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengukuran rata-rata suhu rektal tikus putih

Perlakuan	Rata-rata perubahan suhu (°C)							
	T0	T1	30'	60'	90'	120'	150'	180'
K (-)	35,70	37,57	36,90	37,30	36,20	36,50	37,00	36,67
K (+)	36,27	37,90	35,90	35,60	35,80	34,90	36,27	37,20
D1	35,57	37,27	36,30	36,50	38,87	36,30	35,53	35,40
D2	35,87	37,83	36,97	36,73	36,60	36,43	36,13	36,80
D3	36,03	38,23	36,63	37,10	36,40	36,00	37,10	36,30

Keterangan : K (-) : Kontrol negatif (CMC 1%), K (+) : Kontrol positif (Parasetamol), D1 : Dosis 1 (3,6 mg ekstrak etanol daun jarak pagar), D2 : Dosis 2 (7,2 mg ekstrak etanol daun jarak pagar), D3 : Dosis 3 (14,4 mg ekstrak etanol daun jarak pagar), T0 : Suhu sebelum induksi vaksin DPT, T1 : Suhu 2-3 jam setelah induksi vaksin DPT kemudian diberikan perlakuan, 30'-180' : Suhu yang diukur setiap 30 menit sampai menit ke-180



Gambar 1. Fluktuasi rata-rata penurunan suhu

Rata-rata suhu rektal pada kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 1. Pada kelompok perlakuan parasetamol, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3, dari beberapa titik waktu menunjukkan penurunan suhu yang lebih besar dibandingkan perlakuan kelompok negatif. Pada gambar di atas juga terlihat bahwa dosis 2 memiliki penurunan suhu yang hampir sama dengan kelompok positif, sedangkan dosis 3 juga mengalami penurunan suhu tetapi di menit ke-60 dan 150 mengalami peningkatan. Pada dosis 1 penurunan suhu baru terjadi di menit ke-120.

Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji Normalitas dan Homogenitas. Hasil uji Normalitas didapat nilai probabilitas kelompok kontrol negatif ($p=0.062$), kelompok kontrol positif ($p=0.154$), kelompok dosis 1 (D1) ($p = 0.097$), kelompok dosis 2 (D2) ($p = 0.686$), dan kelompok dosis 3 (D3) ($p=0.189$). Semua kelompok menunjukkan bahwa variabel numerik pada penelitian ini terdistribusi normal ($p > 0.05$). Hasil uji Homogenitas didapat nilai $p>0.624$, maka dapat disimpulkan varian data yang ada homogen. Selanjutnya dilakukan uji ANOVA untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun jarak pagar terhadap penurunan suhu yang berbeda secara bermakna dengan signifikan $p < 0.05$ dan diperoleh nilai $p = 0.001$. Setelah data-data memenuhi syarat selanjutnya dilakukan uji LSD dengan hasil analisa nilai signifikan kelompok dosis ekstrak etanol daun

jarak pagar terhadap kontrol negatif kurang dari 0,05 sehingga berbeda bermakna, namun nilai signifikan kelompok dosis ekstrak etanol daun jarak pagar terhadap kontrol positif lebih dari 0,05 yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok dosis ekstrak etanol daun jarak pagar memiliki aktivitas yang sebanding dengan kontrol positif parasetamol.

Pengujian antipiretik dilakukan pada tikus yang demam, oleh karena itu diperlukan demam buatan. Peningkatan suhu tikus dilakukan dengan pemberian vaksin DPT sebanyak 0,4 ml yang diinjeksikan secara intramuskular hasilnya suhu tubuh tikus meningkat pada kisaran 37,27 - 38,23°C, dimana suhu awal tubuh tikus berada pada kisaran 35,57 - 36,27°C. Menurut Septiawan (2014), vaksin DPT yang telah dilakukan uji pada tikus dan marmot tiap dosis (0,5 ml) dapat menaikkan suhu tubuh sampai $\pm 38^\circ\text{C}$ setelah tiga jam penyuntikan. Efek samping penyuntikan dengan vaksin DPT adalah demam tinggi dan gejala ringan yang bersifat sementara seperti kemerahan dan bengkak pada lokasi suntikan.

Tabel 1 menunjukkan penurunan suhu rektal rata-rata lima kelompok perlakuan. Kelompok negatif cenderung meningkat hingga menit ke-180, meskipun suhu pada menit ke-30 dan menit ke-180 sempat menurun, namun suhu tetap meningkat dibandingkan suhu sebelum induksi. Pada kelompok positif dengan pemberian parasetamol, penurunan suhu mulai dari menit ke-30 hingga menit ke-120 dan kembali meningkat pada suhu ke-150 dan 180. Hal ini dikarenakan kadar serum puncak pada parasetamol dicapai dalam 30-60 menit dan waktu paruh plasma antara 1-3 jam (Darsono, 2002).

Semakin tinggi kenaikan suhu berarti semakin tinggi derajat demam yang dialami tikus, demikian pula sebaliknya. Berdasarkan

data yang diperoleh terlihat adanya fluktuasi rata-rata perubahan suhu yang terjadi setelah pemberian perlakuan pada tiap kelompok. Setiap tikus memberikan respons yang berbeda karena terdapatnya variasi biologis dan respon dosis yang berbeda pada masing-masing subyek terhadap perlakuan yang identik. Hal ini kemungkinan disebabkan faktor psikologis (stres karena pengukuran suhu berulang pada rektal), faktor lingkungan, alat yang digunakan (pengaruh baterai dan suhu lingkungan) dan faktor endogen yang bersifat individual terhadap agen pencetus demam dan agen antipiretik (Desiana *et al.*, 2018).

Parasetamol sebagai pembanding mampu menurunkan suhu tubuh yang demam. Kandungan zat antipiretik akan menurunkan suhu tubuh langsung di pusat pengatur suhu, yaitu di daerah otak tepatnya di hipotalamus dengan cara menghambat enzim siklooksigenase yang berperan pada sintesis prostaglandin. Penurunan panas akan diikuti respon fisiologi berupa penurunan produksi panas, peningkatan aliran darah ke kulit, dan mudahnya panas tubuh menguap lewat kulit (Syarifuddin, 2009).

Semua kelompok dosis ekstrak etanol daun jarak pagar telah menunjukkan adanya penurunan suhu yang nyata dimulai saat menit ke-30. Efek antipiretik kelompok dosis 1 menunjukkan suhu yang meningkat kembali pada menit ke-60 dan 90, setelah itu suhu turun hingga menit terakhir pengukuran suhu tikus. Hal ini menunjukkan bahwa efek antipiretik pada kelompok dosis 1 efektif menurunkan suhu 2-3 jam setelah pemberian. Namun, berbeda dengan rata-rata suhu pada kelompok dosis 2 yang terus mengalami penurunan hingga menit terakhir pengukuran, sehingga dapat dikatakan ekstrak etanol jarak pagar dosis 2 memberikan efek penurunan suhu dimulai sejak menit ke-30 sampai menit ke-180. Pada pengukuran suhu dosis 3 memberikan hasil yang tidak teratur karena suhu meningkat dan menurun. Hal ini dikarenakan dosis yang lebih besar

menyebabkan ikatan pada reseptor yang bersangkutan sudah melewati titik jenuh yang pada akhirnya tidak memberikan efek antipiretik yang lebih baik (Ermawati *et al.*, 2011).

Menurut hasil penelitian dari Mradu, *et al.* (2013), flavonoid memiliki berbagai macam bioaktivitas antara lain efek antipiretik, analgetik dan antiinflamasi. Flavonoid terdapat di hampir semua bagian tumbuhan seperti bunga, buah, biji, dan daun (Winkel-Shirley, 2001). Berdasarkan penelitian Nuria, *et al.* (2009) menunjukkan bahwa hasil uji kualitatif golongan senyawa metabolit yang ada dalam ekstrak daun jarak pagar positif mengandung senyawa antibakteri, yaitu flavonoid, tannin, dan saponin. Komponen aktif tanaman yaitu flavonoid dapat menghambat penginduksi demam prostaglandin, proteinkinase, monoaminoksidase, DNA polimerase dan siklooksigenase (Septiawan, 2014). Mekanisme penghambatan prostaglandin akan menurunkan titik thermostat tubuh di hipotalamus sehingga demam menjadi turun (Rakayudha, 2010).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) memiliki aktivitas antipiretik yang dapat menurunkan suhu tubuh pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) pada dosis 200 mg, 400 mg dan 800 mg.

SARAN

Saran dalam penelitian ini agar dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis yang optimal, serta perlu dikembangkan penelitian yang serupa dengan melakukan metode fraksinasi atau isolasi senyawa fitokimia yang dapat memberikan efek antipiretik.

DAFTAR PUSTAKA

- Arifianto dan Hariadi. 2007. Demam. www.sehatgroup.web.id. [8 Juli 2020].
- Darsono, L. 2002. Diagnosis dan Terapi Intoksikasi Salisilat dan Parasetamol. *Jurnal Kimia*. **2(1)**: 30 - 31.
- Desiana, S., Yuliet, Y., dan Ihwan, I. 2018. Efek Antipiretik Ekstrak Daun Paliasa (*Kleinhovia hospital* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Vaksin Difteri Pertusis Tetanus. *Biocelebes*. **12(1)**: 47 - 53.
- Ermawati, E.F., Samigun., dan Hadjanti, E.S. 2011. Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pare (*Momordica charantia*) pada Tikus Putih Jantan. *Biofarmasi*. **9(1)**: 7 - 11.
- Taufan, M dan Taufik H. 2007. *Budidaya Tanaman Jarak Pagar (Penghasil Biodisel)*. Penerbit Aneka Ilmu, Jakarta.
- Moot, C.L., Bodhi, W., dan Mongi, J. 2013. Uji Efek Antipiretik Infusa Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.) Terhadap Kelinci Jantan yang Diinduksi Vaksin DPT HB. *Pharmacoon*. **2(3)**: 58 - 63.
- Mradu, G., Dalia, B., dan Arup, M. 2013. Studies of Anti-Inflammatory, Antipyretic and Analgesic Effect of Aqueous Extract of Traditional Herbal Drug on Rodents. *Journal of International Research of Pharmacy*. **4(3)**: 113 - 120.
- Nuria, M.C., Faizatun, A., dan Sumantri. 2009. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Eschericia coli* ATCC 25922, Dan *Salmonella typhi* ATCC 1408. *Ilmu-Ilmu Pertanian*. **5(2)**: 26 - 37.
- Rakayudha. 2010. Efek Antipiretik Air Rebusan Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Robinson, T. 1991. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi 6. Penerbit ITB, Bandung.
- Sajuthi D. 2003. Efek Antipiretik Ekstrak Cacing Tanah. <http://www.kompas.com/kompas-cetak/0305/29/ilpeng/336450.html> [8 Juli 2020].
- Septiawan. 2014. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Penurunan Suhu Tubuh Mencit (*Mus musculus*) sebagai Media Belajar Pada Pembelajaran Biologi SMA. [Skripsi]. FKIP, Bengkulu.
- Soedibyo, M. 1998. *Alam Sumber Kesehatan*. Balai Pustaka, Jakarta.
- Syaifuddin. 2009. *Fisiologi Tubuh Manusia untuk Mahasiswa Keperawatan*. Edisi 2. Salemba medika, Jakarta.
- Wijayakusuma H., 2001. *Tumbuhan Berkhasiat Obat Indonesia: Rempah, Rimpang, dan Umbi*. Milenia Populer, Jakarta.
- Winkel-Shirley, B. 2001. Flavonoid Biosynthesis: A Colorful Model For Genetics, Biochemistry, Cell Biology, And Biotechnology. *Journal of Plant Physiology*. **126(2)**: 485 - 493.