

**ANTIPIRETIC EFFECT TEST OF ETHANOL EXTRACT OF *Averrhoa Bilimbi L.*  
LEAVES ON WHITE MALE RATS (*Rattus norvegicus*)**

**UJI EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL DAUN BELIMBING  
WULUH (*Averrhoa bilimbi L.*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN  
(*Rattus norvegicus L.*)**

**Anissa Sedu<sup>1)</sup>, Edwin De Queljoe<sup>1)</sup>, Julianri Sari Lebang<sup>1)</sup>**

<sup>1)</sup> Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

\*anissasedu@gmail.com

**ABSTRACT**

Starfruit leaves (*Averrhoa Bilimbi L*) is a plant that contains tannins and flavonoids. In accordance with previous research it was stated that tannins and flavonoids have antiperetic activity. This study aims to determine whether the ethanol extract of starfruit leaves has an antiperetic effect in wistar male rats (*Rattus Norvegicus L*) induced by the DPT vaccine. This study used 15 test animals and devided into 5 grops consisting of negative control (cmc 1%), positive control (paracetamol) and the test dose group namely the administration of starfruit leaves extract 3,6 mg/200 grams BW, 7,2 mg/200 grams BW and 14,4 mg/200 grams BW. Each mouse was induced with DPT vaccine doses of 0,2 ml intramuscularly. Temperature measurements were made taken before induction, 2 hours after induction and every 30 minutes for 3 hours. The results showed a decrease in temperature in the 60<sup>th</sup> minute of starfruit leaves 3,6 mg/200 grams BW, 7,2 mg/200 grams BW and 14,4 mg/200 grams BW. The data obtained were analyzed using one-way ANOVA test and LSD test. Based on the results of the study it can be concluded that the ethanol extract of starfruit leaves 3,6 m, 7,2 mg and 14,4 mg has antiperetic activity in male white rats.

**Keywords :** *Averrhoa bilimbi L*, *Antiperetic*, *Rattus novergicus L*, *Vaksin DPT*

**ABSTRAK**

Daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) adalah salah satu tanaman yang mengandung zat tanin dan flavonoid. Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan bahwa tanin dan flavonoid mempunyai aktivitas antipiretik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak etanol daun belimbing wuluh memiliki efek sebagai antipiretik pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus L.*) yang di induksikan vaksin DPT. Penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 15 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kontrol negatif (CMC 1%), kontrol positif (parasetamol) dan kelompok dosis uji yaitu pemberian ekstrak daun Belimbing wuluh 3,6 mg/200 gram BB, 7,2 mg/200 gram BB, dan 14,4 mg/200 gram BB. Tiap tikus diinduksi dengan vaksin DPT sebanyak 0,2 ml secara intramuskular. Pengukuran suhu dilakukan sebelum induksi, 2 jam setelah pemberian induksi dan setiap 30 menit selama 3 jam. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan suhu pada menit yang ke 60 ekstrak etanol daun belimbing wuluh 3,6 mg/200 gram BB, 7,2 mg/200 gram BB, dan 14,4 mg/200 gram BB. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA satu arah dan uji LSD dapat menurunkan suhu rektal tikus. Data yang diperoleh dianalisa menggunakan ANOVA. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh 3,6 mg, 7,2 mg, dan 14,4 mg mempunyai aktivitas antipiretik pada tikus putih jantan.

**Kata Kunci :** *Averrhoa bilimbi L.*, *Antipiretik*, *Rattus norvegicus L.*, *Vaksin DPT*

## PENDAHULUAN

Peredaran bebas obat-obatan analgetik dan antipiretik sintetik pada masyarakat menimbulkan banyak masalah terkait tentang pengonsumsi obat analgesik dan antipiretik tersebut, tetapi harus mengikuti dosis dan anjuran. Masalah tersebut antara lain : keracunan yang disebabkan oleh dosis obat yang di jual bebas tersebut terlalu tinggi dan juga bisa terjadi alergi saat mengonsumsi obat-obatan tersebut (Nancy, 2006).

Pengobatan tradisional adalah satu upaya untuk sehat dengan cara yang berbeda dari ilmu kedokteran, sedangkan obat tradisional merupakan suatu obat yang di buat dari bahan –bahan yang di peroleh dari tanaman, hewan atau mineral yang berupa zat murni yang digunakan secara turun temurun. Pilihan untuk tanaman obat tradisional pada saat ini sangat berkembang pada kalangan masyarakat, ini terjadi karena cara penggunaannya yang praktis, bahan yang mudah di dapatkan, resiko efek samping yang relatif lebih kecil, harganya dapat dijangkau, (Soesilo, 1992).

Senyawa kimia yang memiliki efek sebagai antipiretik adalah flavonoid dan tanin yang dapat menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam biosintesis prostaglandin sehingga demam terhambat (Robinson, 1995). Ekstrak metanol buah belimbing wuluh diantaranya mengandung alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, fenol dan triterpenoid. Selain itu juga diketahui bahwa ekstrak metanol buah belimbing wuluh memiliki aktivitas antioksidan (Hasanuzzaman.,*et al.* 2013). Daun belimbing wuluh mengandung senyawa flavonoid, fenol, alkaloid, tanin dan kumarin (Valsan dan Raphael, 2016) Pada penelitian Firda dkk (2017)

Obat antipiretik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi demam. Obat-obat ini mudah diperoleh tanpa resep. Ketika digunakan pada waktu yang singkat, obat-obat ini pada dasarnya aman dan efektif. Tetap dengan adanya berbagai macam obat antipiretik yang tersedia di pasaran, alangkah lebih baik harus dipilih obat yang paling optimal untuk pasien pada keadaan tertentu.

Pada saat memilih obat tersebut harus mempertimbangkan keadaan pasien, penyakit yang diderita, obat lain yang diminun pada waktu bersamaan, harga, dan respon tubuh pasien terhadap terapi (Boediwarsono, 2006). Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yupi tentang Ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) sebagai antioksidan dan antiinflamasi, dan memiliki efek sebagai antioksidan dan antiinflamasi belum dilakukan penelitian mengenai antipiretik, maka peneliti tertarik melakukan penelitian Uji efek antipiretik ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) Pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus L.*) dengan penginduksi vaksin DPT.) Vaksin DPT (*Difteri Pertusis Tetanus*) merupakan vaksin yang terdiri dari *toxoid difteri* dan tetanus yang dimurnikan serta bakteri pertusis yang telah diinaktivasi. Vaksin apabila diberikan pada seseorang akan menimbulkan kekebalan spesifik secara aktif terhadap penyakit infeksi tertentu (Depkes RI, 2006)

## METODOLOGI PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Agustus-September 2020 di Laboratorium Penelitian Farmasi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi, Manado.

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan peneltiann eksperimental laboratorium dengan menggunakan tikus putih jantan sebagai hewan percobaan.

### Alat dan Bahan

#### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain *syringe* 1 mL, termometer digital, ayakan 60 mesh oven, spuit pencekok/oral 3 ml, batang pengaduk, timbangan analitik, gelas ukur (*Pyrex*), beker gelas (*Pyrex*), kertas saring, sarung tangan lateks dan kain, masker, botol sampel, gunting, blender, cawan petri (*Pyrex*)

## Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) CMC (*carboxymethylcellulose*), aquades, etanol 96% parasetamol tablet 500 mg, vaksin DPT.

## Prosedur Penelitian

### Pengambilan sampel

Sampel yang digunakan adalah daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yang di ambil dari kota Manado, kecamatan sario, kelurahan Ranotana lingkungan 1. Daun belimbing wuluh diperoleh sebanyak 2 kg.

### Proses Ekstraksi

Simplisia daun belimbing wuluh selanjutnya dilakukan maserasi dengan menggunakan etanol 96% 2.500 ml. Kemudian ekstrak didiamkan selama 5 x 24 jam dengan pengadukan setiap 1 x 24 jam. Setelah waktu tersebut keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan luar sel telah tercapai. Hasilnya disaring dengan kertas saring. Lalu dilakukan remaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% 1.500 ml dan dibiarkan selama 3 hari. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan menggunakan oven pada suhu 40°C .

### Pembuatan Larutan CMC 1%

Ditimbang 1 g Na-CMC kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam mortir yang berisi 50 ml akuades panas (suhu 70°C) dan didiamkan selama 30 menit hingga diperoleh massa yang transparan, diaduk lalu diencerkan dengan akuades hingga 100 ml.

### 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 Tablet parasetamol 500 mg ditimbang sebanyak 20 tablet, kemudian digerus dan ditimbang berat serbuk. Serbuk parasetamol diambil sebanyak 108 mg kemudian dimasukkan dalam mortar dan ditambahkan dengan suspensi CMC sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml. Kemudian

volumenya dicukupkan hingga 10 ml dengan suspensi CMC

$$= 500 \text{ mg} \times 0,018$$

$$= 9 \text{ mg} / 200 \text{ g tikus}$$

### Pembuatan Larutan Uji

Pembuatan larutan uji diawali dengan menimbang ekstrak kental daun belimbing wuluh sesuai dengan masing-masing dosis (3,6 mg; 7,2 mg; 14,4 mg), kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan larutan CMC 1% yang telah di encerkan hingga 10 ml dan disonifikasi hingga homogen selama 30 menit. Ketika homogen, masing-masing dosis ekstrak dimasukkan ke dalam botol sampel dan diberi label.

### Pemberian Vaksin DPT

Hewan uji dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam tapi 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 0,2 ml, Kemudian 2 jam setelah pemberian induksi, dilakukan kembali pengukuran suhu tubuh tikus. Jika terjadi peningkatan suhu tubuh lebih dari atau sama dengan 0,6°C dari suhu awal maka tikus dikatakan demam (Depkes, 1995).

### Pengujian Antipiretik Pada Hewan

Untuk pengujian pada tikus putih kelompok I diberi sediaan oral dimana kontrol negatif diberikan suspensi CMC 1%, Kelompok 2 sebagai kontrol positif diberi parasetamol 9 mg. Kelompok 3 diberi perlakuan ekstrak daun belimbing wuluh dengan dosis 3,6 mg. Kelompok 4 diberi perlakuan ekstrak daun belimbing wuluh 7,2 mg. Kelompok 5 diberi perlakuan ekstrak daun belimbing wuluh dengan dosis 14,4 mg. Suhu rektal hewan uji diukur setiap 30 menit hingga menit ke-180 setelah diinduksikan dengan vaksin DPT.

### Analisis Data

Data dari hasil pengamatan dikumpulkan dan disajikan dalam bentuk tabel, grafik dan analisis statistik menggunakan uji One-Way Anova (*Analysis Of Variance*) untuk mengetahui pengujian ekstrak etanol daun belimbing wuluh terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan menggunakan *Least Significant Difference* (LSD) untuk menguji signifikansi dari perbedaan rata-rata antar kelompok perlakuan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

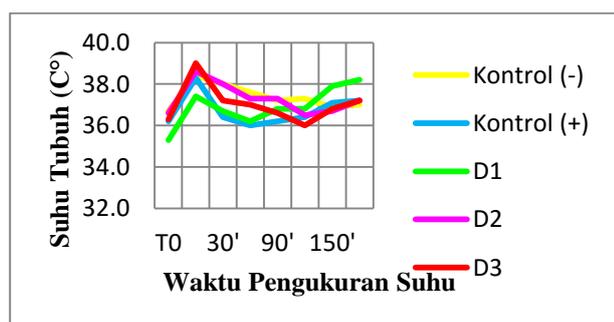
Pada penelitian ini hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kontrol negatif (CMC 1%), kontrol positif (parasetamol) dan kelompok dosis uji yaitu pemberian ekstrak daun Belimbing wuluh 3,6 mg/200 gram BB, 7,2 mg/200 gram BB, dan 14,4 mg/200 gram BB Tiap

tikus diinduksi dengan vaksin DPT sebanyak 0,2 ml secara intramuskular dan Pengukuran suhu dilakukan sebelum induksi, 2 jam setelah pemberian induksi dan setiap 30 menit selama 3 jam.

**Tabel 1.** Hasil pengukuran rata-rata suhu pada tikus putih jantan

Perlakuan	Rata-rata penurunan suhu							
	T0	T1	30'	60'	90'	120'	150'	180'
<b>Kontrol (-)</b>	36,7	38,4	38,0	37,6	37,2	37,3	36,9	37,0
<b>Kontrol (+)</b>	36,2	38,3	36,4	36,0	36,2	36,4	37,1	37,2
<b>D1</b>	35,3	37,4	36,7	36,2	36,8	36,8	37,9	38,2
<b>D2</b>	36,6	38,6	38,0	37,3	37,3	36,5	36,7	37,2
<b>D3</b>	36,3	39,0	37,2	37,0	36,6	35,9	36,8	37,2

Keterangan : Kontrol (+) = Kontrol negatif CMC 1%, Kontrol (-)= Kontrol positif Parasetamol, D1= Dosis 1 (3,6 mg/200 gr BB ekstrak etanol daun belimbing wuluh), D2= Dosis 2 (7,2 mg/200 gr BB ekstrak etanol daun belimbing wuluh), D3= Dosis 3 (14,4 mg/200 gr BB ekstrak etanol daun belimbing wuluh), T0= Suhu sebelum di induksi vaksin, T1= Suhu setelah 2 jam di induksi vaksin, 30'-180'= Suhu yang diukur tiap 30 menit sampai menit ke 180.



**Gambar 1.** Diagram rata-rata pengukuran suhu tubuh tikus.

Uji antipiretik dilakukan pada hewan yang demam dengan di induksi vaksin DPT sebanyak 0,2 ml yang diberikan secara injeksi intramuskular. Efek demam pada tikus dirangsang dengan pemberian Vaksin DPT. Vaksin ini mengandung mikroba *Bordetella pertusis* yang telah inaktif dan diberikan secara intramuskular pada tikus. Sebagai respons terhadap mikroba tersebut, leukosit mengeluarkan zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen

yang memiliki banyak efek untuk melawan infeksi dan juga bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu, sehingga muncul efek demam sebagai respon tubuh terhadap adanya infeksi atau peradangan (Sherwood, 2004).

Pengamatan dilakukan setiap 30 menit selama 3 jam, hal ini berdasarkan pada kontrol positif yang di pakai pada penelitian ini yaitu parasetamol. Dimana parasetamol dapat diabsorpsi dan berada dalam plasma darah pada 30 menit setelah pemberian obat hal ini menyebabkan parasetamol mulai beraksi pada menit ke-30 (Katzung, 2012).

Naiknya pengukuran suhu pada tikus menandakan bahwa semakin tinggi demam yang dialami oleh tikus, dan berdasarkan data yang diperoleh menunjukkan adanya rata-rata perubahan suhu yang terjadi pada pemberian perlakuan masing-masing kelompok, dan perubahan suhu yang dialami oleh masing-masing kelompok dimana setiap tikus memiliki respon yang berbeda-

beda sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Adinda dkk (2006) Hasil penelitian menunjukkan perubahan suhu yang berbeda setelah diberikan perlakuan yang berbeda dalam tiap kelompok uji dalam rentang waktu tertentu. Hasil yang berbeda tersebut diduga disebabkan adanya efek perlakuan yang berbeda pada masing-masing kelompok. Hal ini terjadi karena adanya perbedaan biologis serta respon tikus terhadap dosis yang diberikan berbeda-beda. Penyebab kemungkinan terjadinya hal ini misalkan seperti faktor psikologis seperti stres karna dilakukan pengukuran suhu yang berkali-kali pada bagian rektal, faktor lingkungan dan faktor endogen yang bersifat individual terhadap agen pencetus demam dan agen antipiretik (Desiana, 2018)

Penurunan suhu pada tikus oleh ekstrak etanol daun belimbing wuluh di tunjukan oleh kelompok dosis 3 pada menit yang ke-30, kemudian diikuti oleh kelompok dosis 2 dan kelompok dosis 1 pada menit yang ke-60. Pada kelompok dosis 1, suhu terus menurun hingga menit ke-120 dan pada menit ke-150 sampai ke-180 suhu kembali naik hal ini menunjukan bahwa pada kelompok dosis 1 efektif menurunkan suhu hanya sampai pada menit ke-120. Ini berarti dosis 1 efektif menurunkan suhu setelah 1 sampai 2 jam setelah pemberian. Berbeda dengan pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh pada kelompok dosis 1, kelompok dosis 2 menunjukan adanya penurunan suhu pada menit ke-60 sampai pada menit ke 150, ini berarti dosis 2 efektif menurunkan suhu setelah 1 sampai 1 jam 30 menit. Pada kelompok dosis 3 terjadi penurunan yang pesat dari menit ke-30 sampai pada menit yang ke-120 dan suhu naik lagi sampai ke menit yang ke-180 hal ini menunjukkan bahwa dosis 3 juga memiliki efektifitas antipiretik, tetapi penurunan suhu tersebut cenderung fluktuatif atau tidak stabil. Hal ini terjadi karena dosis yang terlalu besar menyebabkan ikatan pada reseptor yang bersangkutan telah melewati titik jenuh yang pada akhirnya efek antipiretik yang diberikan tidak terlalu baik (Ermawati dkk, 2011).

Menurut hasil penelitian dari Firda, dkk (2017), aktivitas antipiretik di pengaruhi oleh sejumlah zat aktif seperti flavonoid, tanin, steroid serta triterpenoid. Flavonoid dan saponin berperan dalam penghambatan sintesis prostaglandin (PGE<sub>2</sub>). Flavonoid, saponin dan tanin bekerja sebagai antioksidan dan juga mampu menekan keberadaan radikal bebas serta berperan sebagai antipiretik. Flavonoid dan alkaloid memiliki peranan sebagai antipiretik melalui penghambatan

enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin selaku mediator reaksi peningkatan suhu tubuh akan terhambat (Suhartono dkk, 2010).

Komponen-komponen pada tanaman seperti flavonoid bisa menghambat penginduksi demam prostaglandin, proteinkinase, monoaminoksidase, DNA polymerase dan siklooksidenase (Septiawan, 2014). Daun belimbing wuluh mengandung senyawa flavonoid, fenol, alkaloid, tanin dan kumarin (Valsan dan Raphael, 2016). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Nurhalifah, dkk (2014) hasil penapisan fitokimia menunjukan bahwa ekstrak etanol herba sambiloto dan ekstrak etanol daun belimbing wuluh positif mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik, tanin, terpenoid dan tanin.

Pada analisis data dengan menggunakan aplikasi SPSS dan memakai uji normalitas dan uji homogenitas, yang merupakan salah satu syarat sebelum melakukan uji ONE WAY ANOVA. Pengujian normalitas untuk menentukan apakah data yang diperoleh dari populasi yang terdistribusi normal atau tidak, pengujian ini menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Pengujian yaitu signifikan jika lebih dari 0,05 maka data yang di ambil dari populasi terdistribusi normal (Trihendradi, 2005). Dan berdasarkan uji normalitas yang dilakukan pada penelitian ini maka hasil yang diperoleh adalah untuk kelompok kontrol negatif yaitu ( $p=0,803$ ), kelompok kontrol positif yaitu ( $p=0,779$ ), dosis 1 ( $p=0,622$ ), dosis 2 ( $p=0,442$ ) dan dosis 3 ( $p=0,674$ ) jadi data yang didapat semuanya terdistribusi secara normal. Uji homogenitas dilakukan agar dapat diketahui varian populasi data apakah antara dua kelompok atau lebih data memiliki varian yang sama atau berbeda. Uji ini sebagai prasyarat pada uji hipotesis ONE WAY ANOVA. Kriteria pengambilan keputusan adalah jika nilai signifikansi lebih dari 0,05 maka dapat dikatakan bahwa varian dua atau lebih kelompok data adalah sama (Purnomo, 2016). Pada hasil uji homogenitas diperoleh hasil 0,112 jadi untuk data pada pengujian ini signifikan. Analisis varians satu jalur (*One Way Anova*) ialah teknik statistika parametric yang digunakan untuk pengujian perbedaan beberapa kelompok rata-rata, dimana hanya terdapat satu variable terikat atau dependen (Widiyanto, 2013).

Pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh pada tikus putih jantan di uji melalui Analisis varians satu jalur (*One Way Anova*) dan menunjukan hasil yang signifikan pada penurunan suhu terhadap tikus putih jantan dengan

memperoleh nilai = 0,001 sehingga ekstrak etanol daun belimbing wuluh memiliki aktivitas antipiretik. Dari hasil yang di peroleh maka H1 diterima, setelah H1 diterima maka dilanjutkan dengan uji pos hoc. Uji LSD digunakan untuk melihat apakah setiap perlakuan memiliki perbedaan bermakna atau tidak bermakna (Widyasari, dkk 2018). Berdasarkan data yang diperoleh antara kelompok negatif dan kelompok positif terdapat perbedaan bermakna pada  $p < 0,05$ . Kelompok kontrol negatif dan perlakuan juga menunjukkan perbedaan bermakna pada  $p < 0,05$ . Kemudian pada kelompok positif dan kelompok dosis tidak terdapat perbedaan bermakna  $p > 0,05$ . Sehingga dapat dikatakan Pemberian ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) tikus mempunyai aktivitas antipiretik.

#### KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) 3,6 mg, 7,2 mg, dan 14,4 mg mempunyai aktivitas antipiretik pada tikus putih jantan.

#### SARAN

Disarankan perlu dikembangkan penelitian yang serupa dengan melakukan metode fraksinasi atau isolasi senyawa fitokimia yang dapat memberikan efek antipiretik.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Boediwarsono. 2006. Analgesik Untuk Nyeri Kanker. UNAIR, Surabaya.
- Depkes RI. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi Keempat. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI. 2006. Pedoman Umum Pengelolaan Posyandu. Pokjuknal Posyandu, Jakarta. Hal 9
- 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.

- Firda, A., Andriyanto., Wasmen, M. 2017. Eksplorasi Dosis Efektif Ekstrak Etanol Daun Kipahit sebagai Antipiretik Alami. Jakarta, Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor **49(3)**:68
- Hasanuzzaman, M., M.R, Ali., M, Hossain., S, Kuri., M.S Islam. 2013. Evaluation total phenolic content, free radical scavenging activity and phytochemical screening of different extracts of *Averrhoa bilimbi* (frutis). *ICPJ*. **2(4)**:92- 96.
- Katzung, B. G. 2012. Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10. EGC, Jakarta.
- Nancy, 2006. Kandungan Analgesik Harus Ikuti Anjuran. PT Medifarma Laboratores, Bandung.
- Nurhalifah, I., Yusriadi., 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*). *Online Jurnal of Natural Science* **3(3)** 257 – 268.
- Robinson, T. 1995. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. ITB, Bandung.
- Sherwood, L. 2004. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. EGC, Jakarta.
- Soesilo, S. 1992. Peranan Jamu Dan Obat Tradisional Dalam Pelayanan Kesehatan Masyarakat Dalam Antropologi Kesehatan Indonesia. Buku kedokteran EGC, Jakarta.
- Suhartono, E., Bakhriansyah, M., Handayani, R. 2010. Effect of *Stenochlaena palustris* extract on circulating endothelial cells *Marmota caligata* induced fever. *Indonesian Journal of Pharmacy* **21(3)**
- Trihendradi. 2005. *Step by Step SPSS 13: Analisis Data Statistik*. Penerbit Andi, Yogyakarta.
- Valsan, A., R, K, Raphael. 2016. Pharmacognostic profile of *Averrhoa bilimbi* Linn. Leaves. *South Indian J Biol Sci*. **2(1)**:75-80.