

UJI EFEK ANTIPIRETIK INFUSA BATANG BROTOWALI (*Tinospora*

***crispa* (L.) Miers) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT

NASKAH PUBLIKASI



Diajukan Oleh :

Yayuk Wulandari

J 500 120 004

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA

2016

HALAMAN PERSETUJUAN

UJI EFEK ANTIPIRETIK INFUSA BATANG BROTOWALI (*Tinospora
crispa* (L.) Miers) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT

NASKAH PUBLIKASI

Yang diajukan Oleh:

YAYUK WULANDARI

J500120004

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji dihadapan Tim Penguji Fakultas
Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta oleh:

Dosen Pembimbing



dr. Rochmadina Suci Bestari, M.Sc

NIP/NIK : 100.1065

NASKAH PUBLIKASI

**UJI EFEK ANTIPIRETIK INFUSA BATANG BROTOWALI (*Tinospora
crispa* (L.) Miers) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT**

Diajukan Oleh :

Yayuk Wulandari

J500120004

Telah disetujui dan dipertahankan dihadapan dewan penguji skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, pada hari Kamis, tanggal 5 Februari 2016

Penguji

Nama : dr. Devi Usdiana Rosyidah, M.Sc

NIP/NIK : 1242

Pembimbing Utama

Nama : dr. Rochmadina Suci Bestari, M.Sc

NIP/NIK : 2001364

Pembimbing Pendamping

Nama : dr. Retno Sintowati, M.sc

NIP/NIK : 1005



Dekan

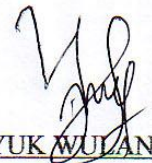
DR. dr. EM Sutrisna, M.Kes

NIP/NIK : 919

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali dalam naskah ini disebutkan dalam pustaka.

Surakarta, Februari 2016



YAYUK WULANDARI

NIM : J500120004

**UJI EFEK ANTIPIRETIK INFUSA BATANG BROTOWALI (*Tinospora
crispa* (L.) Miers) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

Latar Belakang : Penggunaan obat herbal sudah dikenal sejak lama dan berprinsip pada bahan yang digunakan bersifat alamiah. Efek samping yang ditimbulkan lebih minimal dibandingkan dengan pengobatan konvensional. Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) merupakan satu dari 300 jenis tanaman herbal yang sering digunakan dalam pengobatan. Khasiat brotowali yang salah satunya adalah antipiretik atau penurun demam. Demam merupakan penyakit yang umum pada masyarakat dan menganggang demam merupakan penyakit ringan yang dapat sembuh sendiri. Tetapi ada beberapa jenis demam yang harus segera diobati karena beberapa indikasi. Pilihan obat antipiretik jarang digunakan karena melihat dari efek samping jangka panjang yang timbul akibat penggunaan bahan kimia. Brotowali sebagai salah satu herbal yang memiliki kandungan Alkaloid Berberine merupakan pilihan obat herbal untuk menurunkan demam.

Tujuan : Untuk membuktikan bahwa infusa batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) memiliki potensi sebagai antipiretik pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi vaksin DPT.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *true eksperiment pre and posttest with control group design*. Variabel yang diamati adalah suhu rektal tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi vaksin DPT. Tikus yang mengalami demam diberikan infusa batang brotowali dengan konsentrasi dosis 20%, 40% dan 80% untuk melihat efek penurunan suhu rektal pada setiap titik waktu 15 menit sampai pada menit ke-120. Data hasil penelitian yang diperoleh kemudian dilakukan analisis dengan uji t berpasangan untuk melihat efek demam dari vaksin DPT dan uji *One Way Anova* untuk melihat efek infusa batang brotowali pada persentase efek antipiretik t(90) & t(120).

Hasil : Uji t berpasangan didapatkan hasil $p < 0,05$ yang berarti induksi vaksin DPT dapat menyebabkan demam. Uji *One Way Anova* t(90) & t(120) didapatkan hasil $p < 0,05$ yang berarti infusa batang brotowali memberikan efek penurunan demam yang berarti pada menit ke-90 maupun menit ke-120.

Kesimpulan : Infusa batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) memiliki efek antipiretik paling baik dengan dosis 2 (40%) pada waktu ke-90 dan ke 120 menit.

Kata Kunci : Infusa brotowali, *Tinospora crispa* (L.) Miers, Antipiretik, Demam, Obat herbal.

Background: The use of herbal medicine has been known for centuries and it is principled on the use of natural material. Herbal medicines have fewer side effects than conventional medicine. Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) is one of 300 species of herbal medicine which commonly used for many medications. One of the effect of Brotowali as herbal medicine is antipyretic or fever medication. Fever is a common disease and most people consider fever is a mild illness that can heal it self. In fact, there are some types of fever that should be treated because of several indications. Antipyretic drug is rarely used to cure the fever because of its long-term side effect that emerges from the use of chemicals. Brotowali as herbs that have Alkaloid Berberine is one of the herbal medicines for reduce fever.

Objective: To proof that the infusion of Brotowali stems (*Tinospora crispa* (L.) Miers) have potential to be antipyretic on DPT vaccine induced male Wistar rats.

Methods: This research is laboratory experimental research with true experiment pre and posttest with control group design. The analyzed variable is DPT vaccine induced male Wistar rats' rectal temperature. Rats that contracted fever given the infusion of brotowali stems with the dosage concentration of 20%, 40% and 80% to see the effect of declining rectal temperature every 15 minutes up to 120 minutes. Data gained from the experiment is analyzed using paired t-test to see the fever effect from DPT vaccine and one way anova test to see the effect of brotowali stems infusion on antipyretic effect percentage t(90) & t(120).

Results: The paired t-test showed the result of $p < 0,05$, it means that DPT vaccine induction can cause the fever. One way anova test t(90) & t(120) showed the result of $p < 0,05$ which means the infusion of brotowali stems give significant effect on fever declining in the minute of 90 or 120.

Conclusion: The infusion of brotowali stems (*Tinospora crispa* (L.) Miers) has the most excellent antipyretic effect using the dosage number 2 (40%) in the minutes of 90 and 120.

Keywords : Brotowali infusion, *Tinospora crispa* (L.) Miers, Antipyretic, Fever, Herbal Medication

LATAR BELAKANG

Pengobatan dengan tanaman herbal memang sudah mendunia sejak zaman nenek moyang. Di beberapa negara Asia pengobatan sering dilakukan dengan memanfaatkan tanaman obat (herbal), seperti obat tradisional Cina, obat Jepang-Cina (Kampo), obat Korea-Cina, obat tradisional Indonesia (Jamu), dan obat tradisional India (Ayurveda). Keunggulan dari pengobatan herbal ada pada prinsip bahwa bahan dasar yang digunakan bersifat alamiah, sehingga efek sampingnya dapat diminimalkan (Utami & Puspaningtyas, 2013).

Di Indonesia ada lebih dari 20.000 jenis tanaman herbal, tetapi hanya 1000 jenis yang diketahui melalui data dan hanya sekitar 300 jenis yang sudah pernah digunakan dalam pengobatan. Salah satu dari banyak jenis tanaman herbal yang banyak ditemukan di Indonesia adalah brotowali. Brotowali memiliki nama ilmiah *Tinospora crispa* (L.) Miers, ini banyak ditemukan di daerah Jawa, Bali dan Ambon (Hariana, 2013). Brotowali merupakan tanaman yang memiliki rasa pahit namun bersifat sejuk. Kandungan bahan kimia yang terdapat di dalam brotowali antara lain adalah alkaloid, damar lunak, pati, glikosida, pikroretosida, zat pahit pikroretin, palmatin, kolumbin pada akar, dan kaokulin (Islam *et al*, 2014).

Tumbuhan brotowali memiliki efek farmakologis berupa efek analgesik (penghilang rasa sakit), antipiretik (penurun panas), antikoagulan, tonikum, antiperiodikum dan diuretikum (Islam *et al*, 2014). Bagian dari tanaman brotowali ini yang dapat dimanfaatkan adalah batang (terutama kulit dari batangnya), akar brotowali dan daun yang dalam keadaan segar ataupun kering (Permadi, 2008). Brotowali biasa digunakan untuk penyembuhan penyakit sebagai berikut, yaitu : demam, diare, cacingan, demam karena penyakit kuning, gatal pada badan, kencing manis (diabetes), kudis, luka, rematik dan masih banyak lagi (Hariana, 2013).

Dari sekian banyak penyakit yang dapat disembuhkan dengan brotowali, salah satunya adalah demam. Demam diketahui sebagai tanda dari sebuah penyakit. Demam dapat disebabkan oleh beberapa hal diantaranya adalah infeksi, vaksinasi, agen biologis, jejas jaringan, suntikan intramuskuler, keganasan, obat-obatan, dan banyak lagi. Penanganan demam adalah dengan memberikan obat

antipiretik. Golongan antipiretik termasuk asetaminofen, aspirin dan antiinflamasi nonsteroid seperti ibuprofen. Ibuprofen memiliki efek antipiretik yang menghambat Siklooksigenase hipotalamik, sehingga akan menghambat sintesis dari ProstaglandinE₂ (PGE₂) (Dept. Farmakologi, 2008; Brunswick, 2011).

Zat pahit pikroretin dan alkaloid yang ada di dalam batang brotowali diduga memiliki khasiat untuk menurunkan demam atau memiliki efek antipiretik (Utami, 2013). Pernyataan tersebut diperkuat dengan penelitian sebelumnya didapatkan hasil bahwa fraksinasi kloroform, fraksinasi etil asetat dan fraksinasi air dari ekstrak etanol batang brotowali mempunyai efek antipiretik terhadap tikus yang diinduksi vaksin DPT, dengan nilai penurunan suhu fraksinasi kloroform dari ekstrak etanol batang brotowali senilai 1,88°C. Ini membuktikan bahwa fraksinasi kloroform memiliki efektivitas paling besar. Dilihat dari jenis pelarut senyawa aktifnya, yang kemungkinan akan tersari di dalam pelarut non polar (fraksinasi kloroform) adalah alkaloid dan zat pahit pikroretin (Widyaningsih *et al*, 2009).

Penelitian oleh Styawan & Budiman (2010), menyatakan bahwa semakin besar dosis dari ekstrak etanol batang brotowali yang diberikan maka semakin besar pula kemampuan menurunkan suhu badan pada tikus yang mengalami demam. Di dalam jurnal lain menyatakan bahwa daun dan batang brotowali yang diekstraksi dengan air akan memberikan efek penurunan suhu rektal pada domba (Naser *et al*, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin membuktikan apakah infusa batang brotowali memiliki efek antipiretik.

TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya efek antipiretik dari infusa batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi vaksin DPT.

LANDASAN TEORI

Demam merupakan mekanisme tubuh untuk mempertahankan homeostasis. Demam yang terjadi pada tubuh dapat mengindikasikan adanya penyakit di dalam tubuh. Penyebab penyakit yang mengakibatkan timbulnya

demam dapat berasal dari agen-agen penyebab infeksi, vaksinasi, jejas ringan, keganasan, gangguan imunologi, gangguan metabolik, obat-obatan dan bahkan masih banyak hal lagi yang belum diketahui sebagai penyebab demam (Nelwan, 2009).

Demam atau peningkatan suhu tubuh dapat kembali normal secara alamiah dengan waktu yang tidak dapat ditentukan. Tetapi dengan kata lain, demam harus segera diobati apabila menimbulkan ketidaknyamanan dan demam yang tergolong mengancam jiwa atau demam yang menyebabkan kegawatan. Pengaturan suhu tubuh yang secara alamiah tentunya akan memakan waktu yang cukup lama, sehingga perlu diberikan obat penurun panas atau yang dikenal dengan nama obat antipiretik (Sodikin, 2012).

Kerja obat antipiretik berdasarkan patofisiologi terjadinya demam sendiri. Pengaturan suhu tubuh berpusat pada hipotalamus. Demam terjadi dikarenakan banyaknya produksi dari IL-1 yang merupakan sitokin. Produksi sitokin IL-1 diperantarai oleh pirogen eksogen maupun pirogen endogen. Lalu IL-1 akan masuk ke dalam ruang perivaskular dan dibawa oleh Fosfolipid yang akan menyebabkan Asam Arakidonat memproduksi Prostaglandin dan Leukotrien dalam jumlah yang cukup banyak. Produksi dari PGE₂ diperantarai oleh enzim yaitu COX-1 dan COX-2. Kemudian PGE₂ secara difus akan masuk ke dalam ruang preoptik hipotalamus bagian anterior dan akan menimbulkan efek berupa peningkatan set point di atas normal yang menyebabkan peningkatan temperatur tubuh atau sering dikenal dengan demam (Nelwan, 2009; Sheerwood, 2001).

PGE₂ merupakan bagian terpenting sebagai mediator yang berkaitan erat dengan IL-1. Sehingga pemberian obat antipiretik ditujukan untuk memberikan efek terhadap penghambatan sintesis PGE₂ atau menurunkan konsentrasi dari IL-1 dan juga dengan menghambat kerja enzim COX-1 dan COX-2. PGE₂ akan memberikan pengaruh secara *negative feed-back* untuk pelepasan IL-1, sehingga proses awal diinduksinya demam akan segera berakhir (Nelwan, 2009).

Efek antipiretik dapat dijumpai dalam beberapa tanaman obat. Salah satunya yang sudah sering digunakan adalah tanaman brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers). Kandungan zat pahit pikroretin dan alkaloid di dalam batang

brotowali memiliki efek antipiretik. Pernyataan ini telah dibuktikan melalui hasil dari beberapa penelitian tentang brotowali dengan nilai penurunan suhu fraksinasi kloroform dari ekstrak etanol batang brotowali senilai 1,88°C. Dimana zat pahit pikroretin dan alkaloid yang terkandung di dalam batang brotowali memberi efek penurunan suhu tubuh pada tikus yang mengalami demam (Pranata, 2014; Widyaningsih *et al*, 2009).

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Rancangan yang digunakan adalah *pretest-posttest with control group design*. Sebagian besar proses penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta. Determinasi tanaman brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) yang digunakan dalam penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi FKIP Universitas Muhammadiyah Surakarta. Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2015.

Subjek penelitian adalah batang brotowali, di mana batang brotowali dibuat sediaan berupa infusa. Pembuatan infusa batang brotowali dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta. Batang brotowali yang dipilih untuk subjek penelitian adalah batang kering dan didapatkan dari Pasar Gede Surakarta. Pada penelitian ini digunakan hewan uji berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Usia hewan uji $\pm 2-3$ bulan, dengan berat badan $\pm 100-200$ g sebanyak 25 ekor. Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok yang dipilih secara acak dan pada masing-masing kelompok terdapat 5 ekor tikus.

Populasi untuk hewan uji yang digunakan pada penelitian didapatkan dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta. Dilakukan pemilihan secara *purposive random sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk yang memenuhi kriteria eksklusi.

Pada 5 kelompok hewan uji diberikan perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif diberikan aquadest 3ml/200gBB tikus, kelompok kontrol positif diberikan ibuprofen 7,2mg dalam 3ml/200gBB tikus, kelompok perlakuan pertama diberikan infusa batang brotowali dosis 1 (20g), kelompok perlakuan kedua

diberikan infusa batang brotowali dosis 2 (40g), dan kelompok perlakuan ketiga diberikan infusa batang brotowali dosis 3 (80g).

Identifikasi variabel terdiri dari variabel bebas: infusa batang brotowali (*Tinospora crispera* (L.) Miers) (Rasio), variabel terikat: efek antipiretik pada tikus putih jantan (Rasio). Alat yang digunakan : kandang tikus, timbangan berat badan hewan uji, spuit injeksi, termometer digital, *beaker glass*, sonde lambung, *stopwatch*, kapas steril, alat penangas air. Bahan yang digunakan : infusa batang brotowali (*Tinospora crispera* (L.) Miers), vaksin DPT, ibuprofen, alkohol, aquadest.

Cara Kerja :

Langkah 1: Tahapan pembuatan infusa batang brotowali : Pemilihan batang kering brotowali kemudian ditimbang sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan, yaitu sebanyak 20g, 40g, dan 80g batang brotowali. Batang kering brotowali dicuci. Setelah itu dimasukkan ke dalam panci penangas dan ditambahkan air. Air yang dibutuhkan adalah 100ml untuk setiap dosis berbeda. Air direbus hingga suhunya mencapai 90°C selama 15 menit sambil diaduk sesekali. Kemudian api dimatikan, air rebusan disaring dan ampas diperas. Kemudian ditambahkan air panas pada sisa dari perasan hingga mencapai volume 100ml. **Langkah 2:** Hewan uji dipuasakan selama 18 jam sebelum perlakuan dengan tetap diberikan air minum secukupnya. Kurang lebih selama 3 hari telah diadaptasi di lingkungan dan perawatan yang sama kemudian hewan uji dikelompokkan menjadi 5 kelompok dan 5 ekor pada masing-masing kelompok yang dipilih secara acak. **Langkah 3 :** Tikus diberi tanda berbeda pada setiap kelompoknya. Tikus pada setiap kelompok diukur suhu rektalnya terlebih dahulu untuk mendapatkan suhu normalnya, lalu diberikan induksi vaksin DPT 0,5ml secara intramuskular. Setelah 90 menit pemberian vaksin, suhu rektal tikus kembali diukur untuk mengetahui berapa besar kenaikan suhu setelah diinduksi vaksin DPT. Setelah itu pada masing-masing kelompok akan mendapatkan perlakuan sebagai berikut: K1= diberikan aquadest 3ml/200gBB tikus (kontrol negatif), K2= diberikan ibuprofen 7,2mg dalam 3ml/200g BB tikus (kontrol

positif), K3= diberikan infusa batang brotowali dosis 1 (20g), K4= diberikan infusa batang brotowali dosis 2 (40g), K5= diberikan infusa batang brotowali dosis 3 (80g). **Langkah 4** : Suhu rektal tikus diukur 15 menit setelah perlakuan, kemudian diulang setiap 15 menit sampai menit ke-120. Setelah itu diperoleh data, dan dilakukan proses analisis data statistika. Uji yang digunakan adalah uji t berpasangan, uji anova dan dilanjutkan uji LSD.

HASIL PENELITIAN

1. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman merupakan sebuah proses identifikasi tanaman yang akan digunakan dalam penelitian untuk menghindari kesalahan dalam pengambilan tanaman. Hasil determinasi yang dilakukan dari Laboratorium Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Muhammadiyah Surakarta sesuai dengan tanaman yang diteliti, dengan rincian sebagai berikut:

1b, 2b, 3b, 4b, 12b, 13b, 14b, 17b, 18b, 19b, 20b, 21b, 22b, 23b, 24b, 25b, 26b, 27a, 28b, 29b, 30b, 31a, 32b, 74b, 631b, 632b, 633a, 634b, 635b, 636b, 637b, 638a, 639b, 640b, 652d, 653b, 655b, 656b, 679b, 680b, 684a, 685b,

- a. (1b, 2b),.... → Familia : Meinspermaceae
- b. 1a, 2a, 3b, 6b, 10a, 11a, 12a, → Genus : Tinospora
- c. 1b, → Species : *Tinospora crispa* (L.) Miers ex Hook. F. & Thoms.

2. Rata-rata Hasil Pengukuran Suhu Kelompok Perlakuan

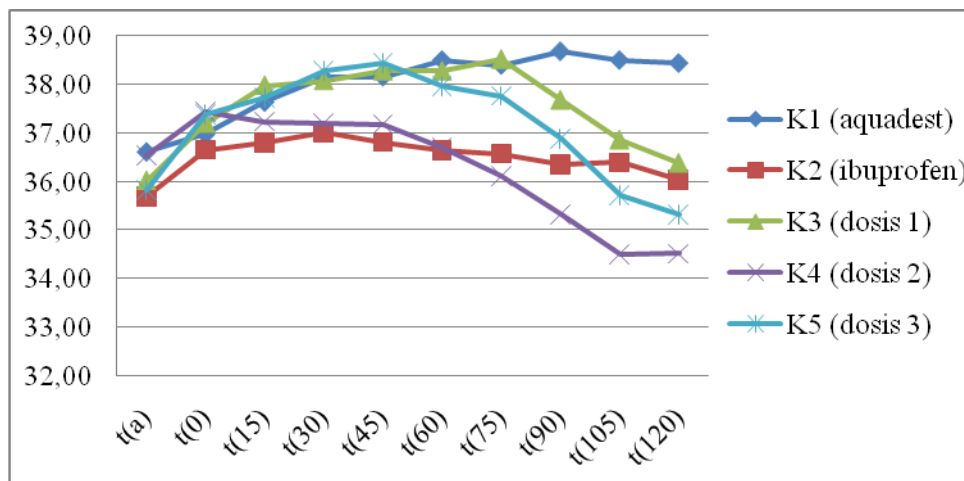
Tabel 1. Rata-rata Hasil Pengukuran Suhu Kelompok Perlakuan

Kelompok Waktu	Suhu badan tikus (rata-rata) ± SD (°C)				
	K1 (aquadest)	K2 (ibuprofen)	K3 (dosis 1)	K4 (dosis 2)	K5 (dosis 3)
t(a)	36.62±0.78	35.70±1.35	36.02±0.95	36.54±0.83	35.82±0.38
t(0)	36.98±0.71	36.66±0.91	37.20±0.89	37.44±0.34	37.38±0.34
t(15)	37.64±0.32	36.80±0.94	37.98±0.52	37.24±0.21	37.72±0.13
t(30)	38.14±0.34	37.02±0.61	38.08±0.50	37.20±0.27	37.20±0.23
t(45)	38.16±0.36	36.82±0.62	38.28±0.48	37.18±0.48	38.44±0.19
t(60)	38.50±0.38	36.64±0.67	38.28±0.40	36.70±0.48	37.96±0.27
t(75)	38.40±0.65	36.58±0.96	38.52±0.40	36.12±0.54	37.76±0.29
t(90)	38.68±0.15	36.36±0.92	37.68±0.38	35.32±0.54	36.88±0.42
t(105)	38.50±0.21	36.40±0.64	36.86±0.40	34.50±0.39	35.72±0.53
t(120)	38.44±0.38	36.04±0.61	36.38±0.36	34.52±0.36	35.32±0.61

Keterangan:

- K1 : Kelompok kontrol negatif (aquadest 3ml/200gBB tikus)
K2 : Kelompok kontrol positif (ibuprofen 7,2mg/200gBB tikus)
K3 : Kelompok uji dosis 1 dengan brotowali 20g dalam 100ml air (20%)
K4 : Kelompok uji dosis 2 dengan brotowali 40g dalam 100ml air (40%)
K5 : Kelompok uji dosis 3 dengan brotowali 80g dalam 100ml air (80%)
t(a) : Pengukuran awal suhu rektal sebelum pemberian vaksin DPT
t(0) : Pengukuran suhu rektal 90 menit setelah pemberian vaksin DPT dan menit pertama diberikan perlakuan
t(15) : Pengukuran suhu rektal 15 menit setelah pemberian perlakuan
t(120) : Pengukuran suhu rektal 120 menit setelah pemberian perlakuan atau suhu akhir

3. Grafik Rata-Rata Suhu Rektal Tikus



Gambar 5. Grafik Rata-Rata Suhu Rektal Tikus

4. Rata-rata Kenaikan Suhu Rektal Tikus

Tabel 2. Hasil Rata-rata Kenaikan Suhu Rektal Tikus t(a) dan t(0)

Kelompok	Suhu pada t(a) (°C)	Suhu pada t(0) (°C)	Selisih suhu (°C)
K1 (aquadest)	36.62±0.78	36.98±0.71	(+)0,36
K2 (ibuprofen)	35.70±1.35	36.66±0.91	(+)0,96
K3 (dosis 1)	36.02±0.95	37.20±0.89	(+)1,18
K4 (dosis 2)	36.54±0.83	37.44±0.34	(+)0,90
K5 (dosis 3)	35.82±0.38	37.38±0.34	(+)1,56

Tikus dikatakan demam apabila mengalami kenaikan suhu minimal sebesar 0,6 °C (Ibrahim *et al*, 2014).

5. Selisih Rerata Suhu Rektal Tikus t(0), t(90), t(120)

Tabel 3. Hasil Selisih Rata-rata Suhu Rektal Tikus t(0), t(90), t(120)

Kelompok	Suhu pada t(0) (°C)	Suhu pada t(90) (°C)	Selisih suhu t(0) & t(90) (°C)	Suhu pada t(120) (°C)	Selisih suhu t(0) & t(120) (°C)
K1 (aquadest)	36.98±0.71	38.68±0.15	(+)1,70	38.44±0.38	(+)1,44
K2 (ibuprofen)	36.66±0.91	36.36±0.92	(-)0,30	36.04±0.61	(-)0,62
K3 (dosis 1)	37.20±0.89	37.68±0.38	(+)0,48	36.38±0.36	(-)0,82
K4 (dosis 2)	37.44±0.34	35.32±0.54	(-)2,12	34.52±0.36	(-)2,92
K5 (dosis 3)	37.38±0.34	36.88±0.42	(-)0,50	35.32±0.61	(-)2,06

Keterangan:

(+) : suhu naik

(-) : suhu turun

6. Persentase Perbedaan Efek Antipiretik pada Tikus

Tabel 4. Persentase Penurunan Rerata Suhu Tikus

Kelompok	Suhu pada t(0) (°C)	Suhu pada t(90) (°C)	Persentase efek antipiretik t(90) (%)	Suhu pada t(120) (°C)	Persentase efek antipiretik t(120) (%)
K1 (aquadest)	36.98±0.71	38.68±0.15	104,63	38.44±0.38	103,97
K2 (ibuprofen)	36.66±0.91	36.36±0.92	99,23	36.04±0.61	98,34
K3 (dosis 1)	37.20±0.89	37.68±0.38	101,34	36.38±0.36	97,85
K4 (dosis 2)	37.44±0.34	35.32±0.54	94,35	34.52±0.36	92,20
K5 (dosis 3)	37.38±0.34	36.88±0.42	98,66	35.32±0.61	94,51

7. Hasil Analisis Data untuk Uji Efek Antipiretik

a. Uji T Berpasangan

Hasil uji t juga untuk menjelaskan Tabel 2, terlihat bahwa dari hasil uji t berpasangan suhu sebelum tikus diinduksi vaksin DPT t(a) dengan suhu 90 menit setelah dilakukannya induksi vaksin DPT t(0) didapatkan nilai *Significancy* 0,000 ($p < 0,05$), yang artinya adalah terdapat perbedaan

suhu yang bermakna sebelum dan sesudah 90 menit tikus putih diinduksi vaksin DPT 0,5ml.

b. Uji Normalitas dengan Uji *Saphiro-Wilk*

Pada penelitian ini didapatkan hasil $p > 0,05$ pada semua kelompok perlakuan. Untuk nilai $t(a)$ $p = 0,380$; $t(0)$ $p = 0,443$; $t(90)$ $p = 0,266$; $t(120)$ $p = 0,074$. Nilai persentase penurunan efek antipiretik $t(90)$ $p = 0,618$ dan persentase penurunan efek antipiretik $t(120)$ $p = 0,275$. Artinya semua data yang akan dianalisis terdistribusi normal.

c. Uji *Homogeneity of Variances*

Hasil uji homogenitas didapatkan beberapa kelompok suhu tidak homogen ($p < 0,05$). Kelompok suhu yang homogen ($p > 0,05$) adalah $t(a) = 0,260$; $t(45) = 0,304$; $t(60) = 0,310$; $t(105) = 0,595$; dan $t(120) = 0,772$. Selebihnya data pada kelompok suhu memiliki data yang tidak homogen. Untuk kelompok data mengenai persentase efek antipiretik $t(90)$ $p = 0,092$ dan $t(120)$ $p = 0,188$. Didapatkan hasil yang signifikan, artinya dua data persentase efek antipiretik memiliki sebaran data yang homogen.

d. Uji *One Way Anova*

Didapatkan hasil untuk persentase efek antipiretik $t(90)$ $p = 0,000$ ($p < 0,05$) dan pada persentase efek antipiretik $t(120)$ $p = 0,000$ ($p < 0,05$) artinya paling tidak terdapat perbedaan efek penurunan suhu yang bermakna pada 4 kelompok.

e. Uji *Post-Hoc LSD*

Tabel 5. Ringkasan Uji *Post Hoc LSD* Peresentase Efek Antipiretik $t(90)$

Kelompok	P value	Keterangan
K1-K2	0,002	Signifikan
K1-K3	0,047	Signifikan
K1-K4	0,000	Signifikan
K1-K5	0,001	Signifikan
K2-K3	0,187	Tidak Signifikan
K2-K4	0,005	Signifikan
K2-K5	0,720	Tidak Signifikan
K3-K4	0,000	Signifikan
K3-K5	0,099	Tidak Signifikan
K4-K5	0,011	Signifikan

Tabel 6. Ringkasan Uji *Post Hoc* LSD Persentase Efek Antipiretik t(120)

Kelompok	P value	Keterangan
K1-K2	0,001	Signifikan
K1-K3	0,000	Signifikan
K1-K4	0,000	Signifikan
K1-K5	0,000	Signifikan
K2-K3	0,728	Tidak Signifikan
K2-K4	0,000	Signifikan
K2-K5	0,011	Signifikan
K3-K4	0,001	Signifikan
K3-K5	0,024	Signifikan
K4-K5	0,109	Tidak Signifikan

PEMBAHASAN

Pada Tabel 1 K1 yaitu kelompok perlakuan 1 sebagai kontrol negatif yang diberikan aquadest 3ml/200gBB tikus mengalami peningkatan suhu tubuh yang terus menerus sampai pada menit ke-120 setelah diberi perlakuan. Kenaikan suhu disebabkan adanya proses infeksi yang ditimbulkan dari induksi vaksin DPT. Pada Tabel 3 dari t(0) dengan t(90) terdapat selisih (+)1,70°C. Sedangkan bila dilihat dari t(0) dan t(120) terdapat selisih (+)1,44°C.

Dari Tabel 4 saat diperhitungkan persentase efek antipiretik dari aquadest pada t(90) didapatkan hasil sebesar 104,63% sedangkan pada t(120) 103,97%. Pada dua perhitungan didapatkan tikus pada K1 yang diberikan aquadest sebagai kontrol negatif tetap berada pada keadaan demam dan aquadest tidak dapat menurunkan suhu tubuh tikus disaat demam.

Air dapat mendistribusikan panas yang ada didalam tubuh, selain itu air juga dapat mengurangi resiko terjadinya dehidrasi akibat timbulnya demam (Yazid, 2015). Tetapi pada penelitian ini belum terlihat efek penurunan suhu tubuh sampai menit ke-90 bahkan menit ke-120 setelah diberikan aquadest.

Pada K2 yaitu kelompok perlakuan 2 sebagai kontrol positif dengan pemberian ibuprofen 7,2mg/200gBB tikus mengalami puncak peningkatan suhu pada menit ke-30 dan setelah itu baru mengalami penurunan suhu. Suhu t(0) pada K2 dan t(90) terdapat selisih suhu sebesar (-)0,30°C. Sedangkan bila dilihat dari t(0) dan t(120) memiliki selisih (-)0,62°C. Selisih ini tentunya tidak terlalu besar mengalami penurunan suhu. Ini dikarenakan tikus mengalami puncak demam sampai pada 30 menit setelah diinduksi vaksin DPT. Secara keseluruhan tikus

pada K2 dikatakan mengalami penurunan suhu dengan diberikannya ibuprofen. Bila dilihat dari persentase efek antipiretiknya maka K2 yang diberikan ibuprofen sebagai kontrol positif t(0) dan t(90) dengan nilai 99,23%, serta t(0) dengan t(120) memiliki nilai 98,34% lebih baik dibandingkan dengan pemberian aquadest.

Ibuprofen merupakan salah satu NSAID yang memiliki efek antipiretik paling baik dibanding dengan NSAID yang lainnya. Mekanisme kerja dari ibuprofen adalah menghambat COX yang nantinya akan memblokir sintesis PGE₂. Ibuprofen diabsorpsi secara cepat melalui peroral. Di dalam lambung, ibuprofen akan dapat dicerna karena 99% terikat dengan protein plasma. Dapat diekskresikan sebagai metabolit hati dengan cepat. Kadar maksimal yang dapat dicapai di dalam plasma adalah ±2 jam (Olson, 2003; Bushra & Aslam, 2010).

Pada K3 yaitu kelompok perlakuan 3 yang diberikan infusa batang brotowali dosis 1 (20%) menunjukkan peningkatan suhu yang hampir sejajar dengan K1 sampai pada menit ke-75 setelah perlakuan, lalu setelah itu suhu rektal tikus mulai menurun. Selisih penurunan suhu pada K3 ini pada t(0) dengan t(90) adalah sebesar (+)0,48°C. Ini berarti pemberian infusa brotowali dosis 1 (20%) tidak memberikan efek antipiretik atau penurunan suhu pada tikus K3 yang diinduksi vaksin DPT sampai pada menit ke-90, sedangkan ibuprofen sebagai kontrol positif sudah memperlihatkan penurunan suhu. Untuk selisih t(0) dengan t(120) didapatkan selisih sebesar (-)0,82°C. Hasil ini berbanding terbalik dengan pengukuran pada t(90). Pada t(120) infusa batang brotowali dosis 1 (20%) terlihat memiliki efek antipiretik.

Bila dilihat pada Tabel 4 mengenai persentase efek antipiretik K3 pada t(0) dan t(90) dengan hasil 101,29%. Sedangkan pada t(0) dan t(120) memiliki nilai 97,86%. Hasil ini menjelaskan bahwa orientasi waktu untuk melihat efek dari infusa batang brotowali dosis 2 (40%) paling baik pada t(90). Artinya K3 yaitu pemberian infusa batang brotowali dosis 2 (40%) lebih baik dibandingkan dengan K1, tetapi tidak lebih baik dari K2.

Pada K4 yaitu kelompok perlakuan 4 yang diberikan infusa batang brotowali dosis 2 (40%) mengalami puncak peningkatan suhu pada menit ke-0 setelah pemberian vaksin DPT, setelah itu suhu rektal tikus mulai mengalami

penurunan. Pengukuran selisih antara suhu awal demam $t(0)$ dengan $t(90)$ adalah sebesar $(-)2,12^{\circ}\text{C}$. Sedangkan pada $t(0)$ dan $t(120)$ dengan nilai selisih sebesar $(-)2,92^{\circ}\text{C}$. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pemberian infusa brotowali dosis 2 (40%) memberikan efek antipiretik pada tikus K4 yang diinduksi vaksin DPT. Persentase K4 dalam efek penurunan suhu tubuh pada $t(0)$ dan $t(90)$ dengan hasil 94,35%, sedangkan pada $t(0)$ dan $t(120)$ sebesar 92,20%. Efek dari K4 juga mampu melebihi efek dari ibuprofen pada K2.

Pada K5 yaitu kelompok perlakuan 5 yang diberikan infusa batang brotowali dosis 3 (80%) menunjukkan peningkatan suhu yang juga hampir sejajar bahkan sedikit lebih tinggi dengan K1 sampai menit ke-45 dan setelah itu barulah terjadi penurunan suhu rektal pada tikus K5 ini. Untuk selisih suhu antara suhu awal setelah diberi vaksin DPT $t(0)$ dengan $t(90)$ adalah $(-)0,50^{\circ}\text{C}$. Sedangkan selisih pada $t(0)$ dan $t(120)$ adalah sebesar $(-)2,06^{\circ}\text{C}$.

Bila dilihat dari persentase efek penurunan suhu K5 pada $t(0)$ dan $t(90)$ dengan hasil sebesar 98,66%, sedangkan pada $t(0)$ dan $t(120)$ dengan hasil 94,51%. Maka K5 dengan pemberian infusa batang brotowali dosis 3 (80%) memberikan efek antipiretik lebih baik dibandingkan K1, K2, dan K3. Tetapi tidak lebih baik dari K4. Pemberian infusa brotowali dosis 3 (80%) ini dapat memberikan efek antipiretik pada tikus K5 yang diinduksi vaksin DPT.

Hasil dari persentase penurunan suhu $t(0)$ dengan $t(90)$ pada K3 pemberian infusa batang brotowali dosis 1 (20%) sebesar 101,34%, K4 pemberian infusa batang brotowali dosis 2 (40%) sebesar 94,35% dan K5 pemberian infusa batang brotowali dosis 3 (80%) sebesar 98,66%. Dari hasil yang didapatkan ini dapat menunjukkan bahwa infusa brotowali memiliki efek antipiretik yang bervariasi, dan terdapat selisih suhu dan perbedaan persentase antar kelompok perlakuan.

Untuk hasil persentase penurunan suhu sebelum perlakuan $t(0)$ dengan suhu akhir setelah perlakuan $t(120)$ didapatkan hasil K3 pemberian infusa batang brotowali dosis 1 (20%) sebesar 97,85%, K4 pemberian infusa batang brotowali dosis 2 (40%) sebesar 92,20% dan K5 pemberian infusa batang brotowali dosis 3 (80%) sebesar 94,51%. Hal ini juga menunjukkan bahwa variasi dosis infusa batang brotowali yang diberikan memberikan efek penurunan suhu yang berbeda.

Hasil uji T menunjukkan nilai $p < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan suhu bermakna antara suhu awal $t(a)$ dengan suhu 90 menit setelah dilakukan induksi vaksin DPT $t(0)$. Artinya vaksin DPT memiliki efek untuk meningkatkan suhu tubuh pada tikus.

Vaksin DPT terdiri dari bakteri *Corynebacterium diphtheriae* yang telah dilemahkan, toksin dari *Bordetella pertusis*, dan racun dari bakteri *Clostridium tetani*. Toksin dari beberapa bakteri tersebut akan dianggap sebagai pirogen oleh tubuh dan akan menimbulkan efek samping berupa demam (SATGAS IMUNISASI PP IDAI, 2014; Mulyani, 2013).

Pada uji *One Way Anova* didapatkan hasil $p < 0,05$, terdapat perbedaan efek penurunan suhu yang bermakna pada persentase efek antipiretik $t(90)$ dan $t(120)$ minimal pada 4 kelompok. Hasil uji *Post Hoc LSD* pada Tabel 5 menunjukkan bahwa hasil yang didapat memiliki perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$ diantaranya adalah kelompok aquadest dengan ibuprofen; aquadest dengan infusa batang brotowali dosis 1 (20%), dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%); ibuprofen dengan dosis 2 (40%); dosis 1 (20%) dengan dosis 2 (40%); dosis 2 (40%) dengan dosis 3 (80%). Artinya ibuprofen, infusa batang brotowali dosis 1 (20%), dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%) dapat memberikan efek penurunan demam yang berbeda dibandingkan dengan aquadest; dosis 2 (40%) memiliki efek penurunan demam yang berbeda dengan ibuprofen; infusa batang brotowali dosis 2 (40%) memiliki efek penurunan yang berbeda dengan dosis 1 (20%); infusa batang brotowali dosis 3 (80%) memberikan efek penurunan demam yang berbeda dengan dosis 2 (40%).

Tabel 5 juga menunjukkan bahwa hasil yang didapat tidak berbeda secara signifikan dengan nilai $p > 0,05$ diantaranya adalah kelompok ibuprofen dengan dosis 1 (20%) dan dosis 3 (80%); dosis 1 (20%) dengan dosis 3 (80%). Artinya infusa batang brotowali dosis 1 (20%) dan dosis 3 (80%) memberikan efek penurunan demam yang sama dengan ibuprofen; infusa batang brotowali dosis 3 (80%) memiliki efek penurunan yang sama dengan dosis 1 (20%).

Tabel 6 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$ diantaranya adalah kelompok aquadest dengan ibuprofen; aquadest dengan infusa batang brotowali dosis 1 (20%), dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%);

untuk ibuprofen dengan dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%); dosis 1 (20%) dengan dosis 2 (40%) dan dosis 1 (20%) dengan dosis 3 (80%). Artinya ibuprofen dan infusa batang brotowali dosis 1 (20%) dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%) dapat memberikan efek penurunan demam yang berbeda dibandingkan dengan aquadest; dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%) memiliki efek penurunan demam yang berbeda dengan ibuprofen; dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%) memiliki efek penurunan demam yang berbeda dengan dosis 1 (20%).

Tabel 6 juga menunjukkan bahwa hasil yang didapat tidak berbeda secara signifikan dengan nilai $p > 0,05$ diantaranya adalah kelompok ibuprofen dengan dosis 1 (20%); dosis 2 (40%) dengan dosis 3 (80%). Artinya infusa batang brotowali dosis 1 (20%) memberikan efek penurunan demam yang sama dengan ibuprofen; dosis 3 (80%) memiliki efek penurunan demam yang sama dengan dosis 2 (40%).

Analisis data yang dilakukan pada waktu 90 menit diambil karena tikus K2 sudah mengalami penurunan suhu, tikus K1 mengalami peningkatan suhu. Infusa batang brotowali yang memberikan efek setara dengan ibuprofen pada perhitungan waktu 90 menit adalah K3 dan K5. Hasil analisis persentase menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara K2 dengan K3 dan K5. Artinya efek penurunan suhu dosis 1 (20%) dan dosis 3 (80%) setara dengan pemberian ibuprofen.

Sedangkan analisis data yang dilakukan pada waktu 120 menit dipilih sebagai batas puncak plasma dari ibuprofen sebagai kontrol positif atau K2. Dosis infusa batang brotowali yang memberikan efek setara dengan ibuprofen pada perhitungan waktu 120 menit adalah K3. Hasil analisis yang dilakukan pada data persentase efek antipiretik t(120) menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara K2 dengan K3. Artinya efek penurunan suhu dosis 1 (20%) setara dengan pemberian ibuprofen.

Pada penelitian sebelumnya didapatkan hasil, semakin besar dosis ekstrak etanol batang brotowali maka semakin besar pula efek penurunan suhu tubuh tikus yaitu: 0,025g/kgBB sebesar $1,44^{\circ}\text{C}$; 0,05g/kgBB sebesar $1,53^{\circ}\text{C}$ dan 0,1g/kgBB sebesar $1,56^{\circ}\text{C}$ (Styawan, 2010). Dari hasil penelitian ini infusa batang

brotowali memiliki efek penurunan suhu tubuh dihitung berdasarkan persentase efek antipiretik pada t(90) maka dosis infusa batang brotowali yang paling baik adalah K4 dosis 2 (40%), K5 dosis 3 (80%) sedangkan untuk K3 dosis 1 (20%) belum memberikan efek.

Sedangkan hasil penelitian ini infusa batang brotowali memiliki efek penurunan suhu tubuh dihitung berdasarkan persentase efek antipiretik pada t(120) maka dosis infusa batang brotowali yang paling baik adalah K4 dosis 2 (40%), K5 dosis 3 (80%) dan K3 dosis 1 (20%) memberikan efek. Semua dosis infusa batang brotowali memberikan efek lebih besar dibandingkan ibuprofen.

Dilihat dari keseluruhan efek penurunan suhu yang dihasilkan oleh infusa batang brotowali baik dosis 1 (20%), dosis 2 (40%) dan dosis 3 (80%), membuktikan bahwa batang brotowali memiliki kandungan zat aktif yang memiliki efek menurunkan demam. Zat aktif yang diduga berefek adalah alkaloid yang memiliki efek menghambat sintesis PGE penyebab demam pada tikus putih jantan. Efek yang timbul dari pemberian infusa brotowali dapat melebihi efek pada kelompok kontrol positif yaitu ibuprofen. Hasil penelitian mendukung penelitian sebelumnya yaitu selain fraksi kloroform dan fraksi etil asetat, fraksi air ekstrak etanol batang brotowali juga dapat memberikan efek penurunan suhu pada tikus putih (Widyaningsih *et al*, 2009).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Terdapat efek antipiretik dari infusa batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi vaksin DPT.
2. Infusa batang brotowali yang memiliki efek antipiretik berurutan mulai dari yang paling besar adalah K4 dosis 2 (40%) kemudian K5 dosis 3 (80%) sedangkan untuk K3 dosis 1 (20%) belum memberikan efek antipiretik pada menit ke-90.
3. Infusa batang brotowali memiliki efek antipiretik berurutan mulai dari yang paling besar adalah K4 dosis 2 (40%), K5 dosis 3 (80%) dan K3 dosis 1 (20%) memberikan efek antipiretik pada menit ke-120.

Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis dari brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) yang bervariasi dan waktu lebih lama untuk melakukan pengukuran suhu agar dapat diketahui dosis efektif dari efek antipiretik.
2. Perlu dilakukan uji toksisitas terhadap orang tertentu, seperti hati, ginjal, lambung, untuk menguji keamanan dari penggunaan infusa batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers).
3. Diperlukan penelitian isolasi lebih lanjut mengenai zat aktif di dalam batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers) yang memiliki efek antipiretik.
4. Sebaiknya penggunaan vaksin DPT diganti dengan zat lain yang dapat dianggap sebagai pirogen untuk hewan uji sehingga menyebabkan hewan uji demam misalnya dengan menggunakan larutan pepton. Penggunaan bahan berupa vaksin DPT sulit untuk dicari dan harganya relative mahal.

DAFTAR PUSTAKA

- Brunswick., 2011. Adverse event following immunization : interpretation and clinical definition guide. *The office of the chief medical officer of health communicable disease control unit*. Vol 2 : 5-8.
- Bushra, R., & Aslam, N., 2010. Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*. Vol. 25(3) : 155-61.
- Dept. Farmakologi FK UNSRI., 2008. *Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi II*. Jakarta : EGC.
- Hariana, A. H., 2013. *262 Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Jakarta : Penerbit Swadaya.
- Ibrahim, N., 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 Journal of Natural Science*. Vol. 3(3) : 257-68.
- Islam, M. A., Amin, M. R., Mahmud, Z. A., 2014. Evaluation of Analgetic and Antimicrobial of Different Fraction of Crude Methanol Extract of *Tinospora crispa* Stem. *IJPSR*. Vol. 5(1) : 16-21.

- Mulyani, N. S., & Rinawati, M., 2013. *Imunisasi untuk Anak*. Yogyakarta : Nuna Medika.
- Naser, A., Hamid, P., Abdullah, S., Kasim, K., 2014. The Effect of (*Tinospora crispa*, L) on Performance, Rectal Temperature, Pulse and Respiratory Frequency of Local Sheep Kept in Differential Type of House. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. Vol. 4 (16) : 117-21.
- Nelwan, R. H. H., 2009. *Demam : Tipe & Pendekatan*. Dalam : *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V*. Jakarta : Interna Publishing.
- Olson, J., 2003. *Belajar Mudah Farmakologi*. Jakarta : EGC.
- Permadi, A., 2008. *Membuat Kebun Tanaman Obat*. Jakarta : Pustaka Bunda.
- Pranata, S. T., 2014. *Herbal TOGA (Tanaman Obat Keluarga)*. Yogyakarta : Aksara Sukses.
- SATGAS IMUNISASI PP IDAI., 2014. *Panduan Imunisasi Anak, Mencegah Lebih Baik Daripada Mengobati*. Jakarta : Penerbit Buku Kompas.
- Sherwood, L., 2001. *Fisiologi Manusia; dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Jakarta : EGC.
- Sodikin., 2012. *Prinsip Perawatan Demam pada Anak*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar.
- Styawan, A. A., & Budiman, H., 2010. Pengaruh Penurunan Dosis dari Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora crispa*, L) Terhadap Efek Antipiretik pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*. Vol. 1 (1) : 29-41.
- Utami, P., & Puspaningtyas, D. E., 2013. *The Miracle of Herbs*. Jakarta : PT. Agromedia Pustaka.
- Widyaningsih, W., Widyarini, Y., Agustina, A., Sofia, V., 2009. Efek Antipiretik dari Fraksinasi Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora crispa*, L) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Media Farmasi*. Vol. 8 (1) : 33-8.
- Yazid, E., 2015. *Sehat dengan Air*. Gresik : Akademi Analisis Kesehatan Delima Husada.