

AKTIVITAS ANTIPIRETIK DARI BEBERAPA SENYAWA AKTIF

Sinta Fadilah Nurfitriah*, Keke Jayanti, Rofikoh, Bulan Anggita Putri, Teti Trisnawati, Rahmania Putri, Shanti Sri Oktavia, Maulana Yusuf Alkandahri, Surya Amal, Dedy Frianto, Maya Arfania

Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang, Karawang, Jawa Barat, Indonesia

*Penulis koresponding: fm17.sintanurfitriah@mhs.ubpkarawang.ac.id

ABSTRAK

Demam merupakan suatu keadaan dimana terjadi kenaikan suhu di atas normal. Pengobatan demam biasanya menggunakan obat-obatan sintesis yang memungkinkan terjadinya resistensi. Untuk mencegah hal itu para peneliti mulai mencari kandidat senyawa obat antipiretik baru yang berasal dari bahan alam yang telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas antipiretik. Beberapa senyawa aktif yang berhasil di isolasi dari berbagai tumbuhan diantaranya kurkumin, quercetin, kaempferol, piperin, andrographolide dan catechin telah teruji secara ilmiah memiliki aktivitas antipiretik dengan mekanisme kerja yang berbeda-beda.

Kata kunci : Antipiretik, senyawa aktif, in vivo, in vitro

ABSTRACT

Fever is a condition in which the temperature rises above normal. Treatment of fever usually uses synthetic drugs that allow resistance to occur. To prevent this, researchers began to look for candidates for new antipyretic drug compounds derived from natural ingredients that have been scientifically proven to have antipyretic activity. Several active compounds that have been isolated from various plants including curcumin, quercetin, kaempferol, piperine, andrographolide and catechins have been scientifically tested to have antipyretic activity with different mechanisms of action.

Keywords: Antipyretic, active compound, in vivo, in vitro

PENDAHULUAN

Demam merupakan suatu keadaan dimana terjadi kenaikan suhu di atas normal. Bila diukur pada rectal suhunya mencapai $> 38^{\circ}\text{C}$, jika diukur pada oral, suhunya di atas $37,8^{\circ}\text{C}$ dan jika diukur melalui aksila suhunya di atas $37,2^{\circ}\text{C}$ (99°F) (Schmitt, 1984). Sedangkan menurut NAPN (*National Association of Pediatrics Nurse*) disebutkan bahwa demam terjadi bila bayi yang berumur kurang dari 3 bulan memiliki suhu rectal melebihi 38°C , pada anak dengan umur lebih dari 3 bulan suhu aksila dan oralnya lebih dari $38,3^{\circ}\text{C}$.

Demam mengacu pada peningkatan suhu tubuh yang berhubungan langsung dengan tingkat sitokin pirogen yang diproduksi untuk mengatasi berbagai rangsang, misalnya terhadap toksinbakteri, peradangan, dan rangsangan pirogenik lain. Bila produksi sitokin pirogen secara sistemik masih dalam batas yang dapat ditoleransi maka efeknya akan menguntungkan tubuh secara keseluruhan, tetapi bila telah melampaui batas kritis tertentu maka sitokin ini membahayakan tubuh. Batas kritis 17 sitokin pirogen sistemik tersebut sejauh ini belum diketahui secara pasti karena sangat sulit melakukan penelitian mengenai hal tersebut (Sherwood, 2001).

Antipiretik merupakan obat yang dapat menurunkan suhu tubuh akibat demam/suhu yang lebih tinggi. Suhu normal pada manusia berada dikisaran antara $36 - 37^{\circ}\text{C}$. Kebanyakan analgetik juga memberikan efek antipiretik, dan begitupun sebaliknya antipiretik juga dapat mengurangi rasa sakit yang diderita pasien. Masing-masing obat tergantung yang mana efek paling dominan. Salah satu contoh Acetaminofen dan aspirin memiliki efek antipiretik yang lebih dominan ketimbang efek analgesiknya (Anief, 1997).

HASIL DAN PEMBAHASAN

KURKUMIN

Kurkumin adalah polifenol alami utama yang ditemukan dalam rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) dan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) (Aggrwal et al., 2003). Substansi yang dapat menyebabkan demam disebut pirogen dan berasal baik dari eksogen atau endogen. Pirogen eksogen berasal dari luar tubuh berupa mikroorganisme seperti bakteri, virus dan jamur. Sedangkan pirogen endogen berupa molekul kimia seperti kompleks antigen-antibodi, metabolit steroid androgenik dan sitokin inflamasi (IL-1, IL-6, TNF dan

IFN). Pirogen dapat menyebabkan keadaan demam melalui stimulus hipotalamus (Cimpello et al, 2000). Pirogen eksogen yang masuk ke dalam tubuh atau zat asing akan dikelilingi dan dilekatkan pada imunoglobulin serta komplemen yang selanjutnya difagosit oleh makrofag. Proses ini akan melepaskan sejumlah sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , Interferon (IFN) yang bekerja pada daerah preoptik hipotalamus anterior. Sitokin akan memicu pelepasan asam arakidonat yang berasal dari membran fosfolipid dengan bantuan enzim fosfolipase A2. Asam arakidonat selanjutnya diubah menjadi prostaglandin karena peran dari enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Prostaglandin dapat terbentuk secara langsung dan dapat juga terbentuk melalui pelepasan cyclic adenosine monophosphate (cAMP) yang nantinya akan meningkatkan suhu termostat di susunan saraf pusat dan menyebabkan demam (Dalal et al, 2006; Sherwood, 2012; Silbernagl et al, 2013).

Salah satu target obat dalam mengatasi demam yaitu dengan cara menghambat COX- 2. Terdapat berbagai senyawa yang dapat menghambat aktivitas dari COX-2, salah satunya kurkumin yang terkandung didalam tumbuhan, Kunyit digunakan dalam berbagai bidang seperti kesehatan, kuliner dan kosmetik. Pada pengobatan tradisional, kunyit digunakan sebagai antiinflamasi, antiseptic, antiiritansia, anoreksia, obat luka dan gangguan hati (Winarsih et al., 2012), Antioxidant (Mulyani et al., 2014), antibacterial (Fitoni et al., 2013), antikanker (Sianipar et al., 2018), antivirus (Marbawati dan Umniyati 2016), selain itu kunyit juga memiliki khasiat sebagai antipiretik (Kusumaningrum, 2008). Kunyit mengandung senyawa kurkumin yang dapat menghambat aktivitas COX-2. Sehingga ketika terjadi penghambatan COX-2 maka pembentukan prostaglandin akan terhambat, sehingga akan terjadi penurunan suhu tubuh pada keadaan demam (Fahryl dkk, 2019). Pada penelitian Azam et al., 2014 melaporkan bahwa ekstrak etanol Temu putih (*Curcuma zedoaria*) secara signifikan menurunkan suhu tubuh yang diinduksi ragi dalam tikus dengan cara tergantung dosis dan efek antipiretik pada dosis 750 mg / kg sebanding dengan standar obat parasetamol antipiretik (10 mg / kg) (Azam et al., 2014).

QUERCETIN

Kuersetin adalah salah satu flavonol dari kelompok senyawa flavonoid polifenol yang banyak ditemukan dalam tanaman, tumbuh, sayuran, buah-buahan dan biji-bijian (Jusuf E, 2010). Kuersetin dilaporkan memiliki beberapa aktivitas farmakologi diantaranya sebagai anti-inflamasi, antioksidan, antikanker, antidiabetes, menurunkan kolesterol dan antipiretik (Mutia et al., 2017). Selain Itu, aktivitas kuersetin dilaporkan dapat menghambat COX-2 (Cheong et al., 2004) kuersetin juga

dapat bekerja menghambat biosintesis prostaglandin dengan cara menghambat COX-1 dan COX-2 (Noreen et al, 1998). Hasil penelitian Malik et al., melaporkan pada buah yang terkandung kuersetin memiliki efek aktivitas antipiretik yang bekerja dengan menghambat biosintesis prostaglandin serta leukotrien (Malik et al, 2018).

Sementara itu, Suryasaputra et al., melaporkan bahwa kuersetin memiliki aktivitas COX-2 inhibitor terbaik sebagai antipiretik secara *in vitro* dengan nilai IC₅₀ sebesar 5,46 μ M (Suryasaputra et al., 2019). Pada penelitian Ningsih et al., melaporkan bahwa aktivitas antipiretik dari ekstrak daun *C. papaya* secara *in vivo* dapat menurunkan suhu rektal pada hewan uji pada dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB yang diinduksi vaksin DPT-Hb. Aktivitas daun *C. papaya* tersebut memiliki kadar flavonoid total sebesar 41,05%. Flavonoid golongan flavonol yaitu kuersetin dapat menghambat eikosanoid yang menyebabkan terjadinya pemblokiran jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase yang akan menyebabkan terjadinya penurunan kadar prostaglandin sebagai mediator inflamasi dan menghambat prostaglandin yang menyebabkan penurunan suhu tubuh (Ningsih, 2018). Hasil penelitian Hesti et al., menunjukkan pada suhu rektal tikus yang mendapatkan perlakuan dari ekstrak etanol *Medicago sativa* (50, 100 dan 200) mg/Kg BB lebih rendah dari pada tikus kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Hal ini dapat membuktikan bahwa ekstrak etanol *Medicago sativa* terbukti memiliki efek antipiretik dalam kandungan flavonoid golongan flavonol yaitu kuersetin. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa dosis ekstrak etanol *M. sativa* 50 mg/Kg BB sudah efektif dapat menurunkan suhu rektal tikus demam yang diinduksi oleh vaksin DPT (Hesti et al., 2015).

KAEMPFEROL

Kaempferol merupakan kristal padat berwarna kuning dengan titik lebur 276-278 ° C. Senyawa ini tidak larut dalam air tetapi larut dalam etanol dan dietil eter. Kaempferol memiliki berbagai aktivitas farmakologi, termasuk antioksidan, anti-inflamasi, antibakteri, antikanker, antidiabetes, dan anti-osteoporosis (Calderon et al., 2011). Kaempferol dilaporkan mempunyai aktivitas antibakteri namun belum diketahui pasti bagaimana mekanismenya (Lim et al., 2007). Demam terajadi pada suhu > 37, 2°C, biasanya disebabkan oleh infeksi (bakteri, virus, jamur atau parasit) (Hartini., 2015). Penyebab utama demam thypoid ini adalah bakteri salmonella thypi. Bakteri *salmonella thypi* adalah berupa basil gram negative, bergerak dengan rambut getar, tidak berspora, mempunyai tiga macam antigen yaitu antigen O, antigen H dan antigen VI (Lestari., 2016). Penatalaksanaan pada demam tifoid adalah dengan menggunakan antibakteri sehingga dengan demikian

terdapat korelasi antara aktivitas antibakteri dan antipiretik dari kaempferol (Patel et al., 2017).

Penelitian Yosua kaempferol memiliki efek antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* yang menyebabkan demam thypoid. Zona hambat minimal bakteri *Salmonella typhi* terbentuk pada konsentrasi 20% dengan rerata diameter 12,33 mm, dan zona hambat maksimal terbentuk pada konsentrasi 100% dengan rerata diameter 25 mm (Yosua et al., 2019). Selain itu pada penelitian Vonisya dan Rasmi melaporkan bahwa kandungan Kaempferol pada kelompok flavonoid memiliki efek terhadap penurunan demam yaitu dengan memblok jalur siklooksigenase (COX-2) dan fosfolipase A2 serta menjadi penghambat mediator inflamasi. Sehingga dapat menghambat pada proses terjadinya demam dan bila digunakan ketika demam berlangsung maka dapat memiliki efektivitas sebagai penurun demam (Vonisya dan Rasmi, 2017).

PIPERINE

Tanaman lada memiliki beberapa aktivitas antara lain antioksidan, antimutagenik, antitumor, antiinflamasi, antihipertensi, antityroid juga memiliki efek hepatoprotective. Hasil aktivitas antibakteri karena adanya kandungan senyawa-senyawa khususnya kandungan piperin (Nisar et al., 2012). Selain itu lada juga beberapa senyawa-senyawa lain yaitu pellitorin, pergumidin dan isopiperolin (Venkat, et al., 2004). Piperin memiliki rumus molekul C₁₇H₁₉NO₃ atau (E,E)-1-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-okso-2,4-pentadienil] piperidin, diperoleh dalam bentuk prisma monosiklik dari alkohol dengan titik lebur 130°C, 1 g piperin larut dalam 15 mL etanol, 36 mL eter dan hampir tidak larut dalam air (Kar, 2014). Piperin berbentuk kristal berwarna putih kekuningan dan merupakan alkaloid dari golongan piperidin yang memiliki sifat hampir tidak larut dalam air (40 mg/L pada suhu 18°C), namun mudah larut dalam alkohol (1 g/15 mL) dan eter (1 g/1,7 mL) (Vasavirama dan Upender, 2014).

Senyawa piperine yaitu senyawa yang dapat menstimulasi aliran saliva, mempengaruhi peningkatan aktifitas buffer yang ada di dalam saliva sehingga pH saliva juga akan meningkat dan membantu penyembuhan lesi karena memiliki sifat antipiretik, analgesik, antifungi, dan antibakteri (Kimura et al., 2006; Jadid et al., 2018). Piperin memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, antimalaria, menurunkan berat badan, menurunkan demam, menetralkan racun bisa ular, antiepilepsi, membantu meningkatkan penyerapan vitamin tertentu (Kolhe et al., 2011). Piperin memiliki aktivitas sebagai antipiretik pada tikus, dan menunjukkan hasil yang sebanding dengan indometasin sebagai obat standar (Sabina et al., 2013). Piperine dapat bertindak sebagai antipiretik dengan cara melalui penghambatan pembentukan prostaglandin (Sudjarwo, 2006). Piperine

mempunyai daya antipiretik, analgesik, antiinflamasi, dan menekan susunan saraf pusat (Iptek, 2005).

ANDROGRAPHOLIDE

Andrographolide merupakan senyawa diterpen lakton, komponen biokatif utama dan terdapat disemua bagian tanaman *Andrographis paniculata* (Burm. F) Nees (Dey et al., 2013). *A. paniculata* adalah salah satu tanaman obat yang paling populer digunakan secara tradisional untuk mengobati demam dan penyakit menular (Jarukamjorn et al., 2008; Okhwarobo et al., 2014). Senyawa yang diisolasi dari *A. paniculata* yaitu andrographolide dan 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide serta turunannya, menunjukkan aktivitas analgesik dan antipiretik (Suebsasana et al., 2009). Kemampuan andrographolide sebagai antipiretik telah dibuktikan dalam beberapa penelitian. Dalam penelitian pada hewan uji tikus, menunjukkan bahwa andrographolide dapat menurunkan demam yang dihasilkan oleh berbagai agen pemicu demam, seperti endotoksin bakteri, pneumokokus, streptokokus hemolitik, tipus, dan paratifoid (Deng, 1978). Penelitian Arifullah et al., secara in vitro melaporkan bahwa andrographolide memiliki aktivitas antibakteri yang luas terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Salah satunya pada bakteri *Streptococcus thermophilus* dengan nilai penghambatan pertumbuhan bakteri yaitu 350 µg/mL (Arifullah et al., 2013). Kemungkinan mekanisme kerja sebagai antipiretik adalah dengan menstimulasi sistem imun (Caceres et al., 1997; Trivedi et al., 2001).

Telah dilaporkan bahwa andrographolide memiliki efek yang sama dengan aspirin dalam dosis yang sama untuk mengurangi demam (Madav et al., 1995; Vedavathy et al., 1991). Penelitian Suebsasana et al., melaporkan efek antipiretik dari andrographolide secara in vivo menurunkan suhu pada hewan uji yang diinduksi ragi roti. Dalam dosis oral 100 dan 300 mg/kg menghasilkan aktivitas yang signifikan (p<0,05) (Suebsasana et al., 2009). Kemudian penelitian Hilkatul et al., melaporkan bahwa efek antipiretik dari tablet fraksi etil asetat *A. paniculata* meningkat dengan cara yang bergantung pada dosis. Penurunan demam maksimum diamati pada dosis 100 mg andrographolide/kg setelah jam ketiga pemberian (100%). Mekanisme dari aktivitas antipiretik kemungkinan diketahui dengan menghambat sintesis prostaglandin dan menghambat pelepasan sitokin (Hilkatul et al., 2021). Pada dosis 180 atau 360 mg/kg andrographolide dilaporkan dapat meredakan demam pada manusia pada hari ketiga setelah pemberian (Jayakumar et al., 2013).

CATECHIN

Catechin adalah senyawa bioaktif utama yang ditemukan dalam the hijau (*Camellia sinensis*) (Sen et al., 2020). Catechin dilaporkan memiliki beberapa aktivitas

farmakologi diantaranya sebagai antioksidan, antimikroba, anti-inflamasi, antivirus, anticancer dan antialergi (Bae et al., 2020).

Banyak penelitian yang telah membuktikan efektivitas flavonoid sebagai anti inflamasi, baik secara in vitro, in vivo, maupun pada manusia (Yonathan et al., 2016). Inhibisi flavonoid terhadap berbagai enzim maupun sitokin anti inflamasi disebabkan oleh kemampuan inhibisi sintesis enzim-enzim pro-inflamasi seperti NO, NF- κ B, MAPK, dan AP-1 (Yonathan et al., 2016). NF- κ B akan dihambat oleh berbagai flavonol seperti apigenin, genistein, dan kaempferol. Pelepasan TNF α dan IL-1 β dapat dihambat quercetin, genistein dan catechin sehingga melepaskan sitokin anti inflamasi IL-10 (Yonathan et al., 2016).

Quercetin menunjukkan efek inhibisi terhadap sintesis NO, kinase pemberi sinyal ekstraseluler dan c-Jun Nterminal kinase, sedangkan catechin dapat menginhibisi c-Jun N-terminal kinase dan p38. Kedua flavonoid tersebut akan mengganggu transkripsi dan transduksi AP-1 yang akhirnya mencegah pembentukan sinyal inflamasi (Yonathan, et al., 2016). Quercetin dan catechin juga merupakan inhibitor yang memiliki potesi tinggi terhadap COX-2, lipoksigenase, dan NO sintase (Middle et al., 2000).

Walaupun belum terdapat studi pada manusia yang dilakukan terhadap catechin, bukti secara in vivo dan in vitro menunjukkan bahwa catechin dalam dosis tertentu dapat menginhibisi COX-2 dan produksi NO. Sedangkan pemberian quercetin dalam bentuk molekul murni dapat menurunkan CRP dan IL-8 (Yonathan et al., 2016), dimana ini berhubungan dengan kerja neutrofil. Hal ini dapat mencegah inflamasi yang disebabkan *P. acnes* (Serafini et al., 2010).

KESIMPULAN

Hasil yang didapatkan yaitu dari kandungan zat yang terdapat di bahan Kurkumin yang digunakan sebagai antiinflamasi, antiseptic, antiiritansia, anoreksia, obat luka dan gangguan hati. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa Quercetin sudah efektif dapat menurunkan suhu rektal tikus demam yang diinduksi oleh vaksin DPT, Piperine dapat bertindak sebagai antipiretik dengan cara melalui penghambatan pembentukan prostaglandin, selain itu Piperine mempunyai daya antipiretik, analgesik, antiinflamasi, dan menekan susunan saraf pusat. Andrographolide memiliki mekanisme dari aktivitas antipiretik kemungkinan diketahui dengan menghambat sintesis prostaglandin dan menghambat pelepasan sitokin. Kaempferol pada kelompok flavonoid memiliki efek terhadap penurunan demam yaitu dengan memblokir jalur siklooksigenase (COX-2) dan fosfolipase A2 serta menjadi penghambat mediator inflamasi. Kemudian Catechin juga merupakan inhibitor yang memiliki potesi tinggi terhadap COX-2, lipoksigenase, dan NO sintase

terbukti memiliki aktivitas antipiretik yang dapat mengurangi Demam. Oleh karena itu, bahan yang memiliki zat sebagai antipiretik dapat menjadikan terapi yang dapat mengurangi Demam.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal B.B, Kumar A, Bharti A.C, et al. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003; 23: h 363–398.
- Anief, Mof. *Formulasi Obat Topical Dengan Dasar Penyakit Kulit. Cetakan Pertama.* Yogyakarta: Penerbit Gadjah Mada University Press. 1997.
- Arifullah M, Nasma MD, Mandal M, Chiruvella KK, Vikrama P, Gopal GR, et al. Evaluation of antibacterial and anti-oxidant potential of andrographolide and echiodinin isolated from callus culture of *Andrographis paniculata* Nees. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013; Aug; 3(8): h 604–610.
- Azam MG, Noman MS, Al-Amin MM, et al. Phytochemical Screening and Antipyretic Effect of *Curcuma zedoaria* Rosc. (Zingiberaceae) rhizome. *British Journal of Pharmaceutical Research* 2014; 4(5): h 569–575.
- Bae J, Kim N, Shin Y, Kim S.Y, Kim Y.J, et al. Activity of Catechins and Their Applications. *Biomedical Dermatology* 2020; 4(8): h 1-10
- Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Wikman GK. Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract. A Pilot double blind trial. *Phytomedicine* 1997; 4 (2): h 101-104.
- Cheong E, Ivory K, Doleman J, Parker M.L, Rhodes M, Johnson I.T, et al. 2004, Synthetic and naturally occurring COX-2 inhibitors suppress proliferation in a human oesophageal adenocarcinoma cell line (OE33) by inducing apoptosis and cell cycle arrest. *Carcinogenesis*, 25, 10 pp, 1945-1952.
- Cimpenlo LB, David LG, Henin K. 2000. *Fever Pathophysiology.* New York (USA): W.B. Saunders Company.

- Dalal S, Zhukovsky D. S. Pathophysiology and management of fever. *J Support Oncol* 2006; 4(1); h 9-16.
- Deng WL. Outline of current clinical and pharmacological research on *Andrographis paniculata* in China. *Newsletters Chinese Herbal Medicine*. 1978;10; h 27–31
- Dey YN, Kumari S, Ota S, Srikanth N. Phytopharmacological review of *Andrographis paniculata* (Burm.f) Wall. exNees. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* 2013; 3: h 3-10
- Fahryl N, Carolia, N. Kunyit (*Curcuma domestica* Val) sebagai Terapi Arthritis Gout. *Jurnal Majority* 2019; 8(1); h 251- 255.
- Fitoni C.N, Asri M.T, dan Hidayat, M.T. Effect of Heating of Tumeric Filtrate (*Curucuma longa*) on the Colony Growth of Bacteria Coliform In Vitro. *Lentera Bio*, 2013; 2(3): pp h 217-221.
- Hesti W.S, Uning, EM, Puspitaningrum, I. Uji Efek Analgetik Antipiretik Ekstrak Etanol Alfalfa (*Medicago Sativa*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Semarang. Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim 2015: ISBN:h 978-602-19556-2-8
- Ilmi H, Pamungkas IR, Tumewu L, Hafid AF, Widyawaruyanti A. Analgesic and Antipyretic Activities of Ethyl Acetate Fraction Tablet of *Andrographis paniculata* in Animal Models. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021; 2021: 8848797.
- Iptek, 2005. Kandungan Kimia Cabe Jawa http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?id=108 tgl 23 Januari 2008
- Jadid N. dkk. Proximate composition, nutritional values and phytochemical screening of *Piper retrofractum* Vahl. *Fruits* 2018; 8(1): p. 37-43.
- Jarukamjorn K, Nemoto N. Pharmacological aspects of *Andrographis paniculata* on health and its major diterpenoid constituent andrographolide. *Journal of Health Science*. 2008; 54(4): h 370–381. doi: 10.1248/jhs.54.370.
- Jayakumar T, Hsieh CY, Lee JJ, and Sheu JR. Experimental and Clinical Pharmacology of *Andrographis paniculata* and Its Major Bioactive Phytoconstituent Andrographolide.
- Jusuf, E. Quercetin Content and Proteomic Profile of *Gvxva (Psidium guajava* L.) Varieties Wild Growing in Cibinong, Bogor. *Berita Biologi*. 2010; 10(3); h 401-415.
- Kar A. Farmakognosi dan Farmakobioteknologi, Terjemahan: July Manurung dkk., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 2014; 2 (2); h 503-504.
- Kimura Y, Sumiyoshi M, Kawahira K, dan Sakanaka M. Effects of Ginseng Saponins Isolated from Red Ginseng Roots on Burn Wound Healing in Mice. *British Journal of Pharmacology*; 2006; 148: pp: 860-870.
- Kolhe S.R, Borole P, and Patel U. Extraction and Evaluation of Piperine from *Piper nigrum*, *Internasional Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2011; h144-149.
- Kusumaningrum, Y.I. 2008. Hubungan antara Pengetahuan Ibu dan Faktor-Faktor Sosial ekonomi Orangtua dengan Praktik Pemberian Makanan Pendamping ASI (MP-ASI) pada Bayi Usia 6-12 Bulan di Desa Kemuning Kecamatan Ampel gading Kabupaten Pemalang (Doctoral dissertation, Universitas Negeri Semarang).
- Madav S, Tripathi HC, Tandan, Mishra SK. Analgesic, antipyretic and antiulcerogenic effects of andrographolide. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1995; 57(3): h 121–125.
- Malik F, Ningsi A, Bafadal M, Saktiani D.N, Wahyuni, et al. Antipyretic Effect Test of Wualae Fruit Ethanol Extract (*Etlingera elatior* (Jack) R.M. Smith) Against Male Mice (*Mus musculus* L.) Balb/C strain. *Pharmauho*, 2018; 4(1): h 9-11
- Marbawati D, Umniyatim S.R. Uji Antivirus Senyawa Kurkumin dan PGV-0 pada Virus Dengue-2 Dengan RT-PCR. *BALABA*, 2016; 12(1); pp.15-22.

- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoid on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.* 2000; 52: h 673-751.
- Mulyani S, Harsojuwono B.A, Puspawati, G.A.K.D. Potensi Minuman Kunyit Asam (*Curcuma domestica* Val. - *Tamarindus indica* L.) Sebagai Minuman Kaya Antioksidan. Agritech, Mutiah, R. (2015). Evidence Based curcumin Dari Tanaman Kunyit (*Curcuma longa*) Sebagai Terapi Kanker Pada Pengobatan Modern. *Jurnal Farma Sains*, 2014: 1(1); pp. 28-41.
- Mutia V, Oktarlina R.Z. The Effectivity Ricinus Communis L. Leaf as An Anti-pyretic. Majority, 2017: 7(1); h 36-40.
- Ningsih D, Sri RE, Assessment of Antypiretic Activity and Total Flavonoid Contents of *Carica papaya*, L. leaf Extract. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 2018:15(2); h 101-108.
- Nisar A, Hina F, Bilal H, Shahid F, Mohammad A, and Mubarak A. Biological role of Piper nigrum L., (Black pepper): A Review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012; 10: h 1-10.
- Noreen Y, Ringbom T, Perera P, Danielson H, Bohlin L, *et al.* Development of a radiochemical cyclooxygenase-1 and -2 in vitro assay, for identification of natural products as inhibitors of prostaglandin biosynthesis. *Pubmed*, 1998; 61(1): h 2-7.
- Okhuarobo A, Ehizogie Falodun J, Erharuyi O, Imieje V, Falodun A, Langer P. Harnessing the medicinal properties of *Andrographis paniculata* for diseases and beyond: a review of its phytochemistry and pharmacology. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2014; 4(3): h 213-222.
- Patel SR, Bharti S, Pratap CB, Nath G. Drug resistance pattern in the recent isolates of *Salmonella typhi* with special reference to cephalosporins and azithromycin in the gangetic plain. *J Clin Diagnostic Res.* 2017; 11(6): h 1-3.
- Sabina E.P, Nasreen A, Vedi M, and Rasool M. Analgesic, Antipyretic and Ulcerogenic Effects of Piperine: An Active Ingredient of Pepper, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2013; 5 (10): h 203-206.
- Sen G, Sarkar N, Nath M, Maity S. Bioactive Components of Tea. *Arch Food Nutr Sci*, 2020; 4: h 001-009
- Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. *Flavonoids as anti – inflammatory agents. Proceedings of the Nutrition Society.* 2010; 69(3): h273-8.
- Sherwood, L. 2012. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi 6. Jakarta: EGC.
- Sherwood, L. *Fisiologi Manusia; dari Sel ke Sistem.* Edisi 2. Jakarta: EGC. 2001.
- Sianipar E. A, Louisa M, dan Wanandi, S.I. Kurkumin Meningkatkan Sensitivitas Sel Kanker Payudara terhadap Takmoksifen Melalui Penghambatan Ekspresi P- glikoprotein dan Breast Cancer Resistance Protein. *Jurnal Farmasi Galenika*, 2018; 4(1): h-11.
- Silbernagl S, & Lang, F. Gangguan Metabolisme Lipoprotein. Teks dan Atlas Berwarna Patofisiologi, 14th edn, Jakarta 2013: h 246-49.
- Sudjarwo S. A. 2006, The potency of piperine as antiinflammatory and analgesic in rats and mice, *Folia medica Indonesiana*, 2006 : 41(3); h 190-4.
- Suebsasana S, Pongnaratorn P, Sattayasai J, Arkaravichien T, Tiamkao S, Aromdee C. Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and toxic effects of andrographolide derivatives in experimental animals. *Archives of Pharmacol Research.* 2009; 32(9): h1191-1200. doi: 10.1007/s12272-009-1902-x.
- Suryasaputra D, Anugrah R, Ikhsan A, Rismaya. Quantitative Structure-Activity Relationship, Molecular Docking And In Vitro Study of Several Flavonoids As COX-2 Inhibitors. *Farmasains*, 2019; 6(1): h 27-33.
- Trivedi NP, Rawal UM. Hepatoprotective and antioxidant property of *Andrographis paniculata* (Nees) in BHC induced liver

damage in mice. *Indian J. Exp. Biol.* 2001; 39 (1): h 41-46.

Vasavirama, K. Upender, M. Piperine: A Valuable Alkaloid from Piper Species, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014; 6 (4): h 34-38.

Vedavathy S and Rao KN. Antipyretic activity of six indigenous medical plants of Tirumala Hills, Andhra Prades, India. *J. Ethnopharmacol*, 1991; 33: h 193-196.

Venkat R, Pullela V.S, Praveen, K. Hara Kishore, B.C. Raju, U.S. Murthy and J.M. Rao. 200T4. Antibacterial Constituent from the berries of *Piper nigrum*. *Phytomedicine* 11: h 697-700.

Vonisya Mutia dan Rasmi Zakiah Oktarlina. Efektivitas Daun Jarak (*Ricinus Communis L.*) Sebagai Anti Inflamasi. *Majority*. 2017; 7(1): h 36-40

Winarsih, W., Wientarsih, I., & Sutardi, L. N. Aktivitas Salep Ekstrak Rimpang Kunyit dalam Proses Persembuhan Luka pada Mencit yang Diinduksi Diabetes. *Jurnal Veteriner*, 2012; 13(3): h 242-250.

Yonathan K, Suryokusumo MH, Anjani SM, Akbar I, Mukminin U 2016. *Potensi Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium Guajava) Sebagai Alternatif Terapi Acne Vulgaris*, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, hlm 5.

Yosua Pandapot Purba, M. Ricky Ramadhian, Sutyarso. Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Mentimun (*Cucumis sativus L.*) terhadap Pertumbuhan *Salmonella typhi*. *Majority*. 2019; 8(2): h 144-149