

## Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Buah Kapulaga (*Amomum compactum* Soland. ex Maton)

Ade Yeni Aprilia, Nita Agustiani, Citra Dewi Salasanti\*  
Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunaas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

\*Corresponding author: [citrasalasanti@gmail.com](mailto:citrasalasanti@gmail.com)

### Abstract

Fever is a condition of elevated body temperature that is often treated with self-medication with traditional medicines. Several traditional medicines containing flavonoids have been shown to have antipyretic activity. To prove the truth of the efficacy of traditional medicine can be done by means of preclinical testing. Therefore, in this study, measuring of total flavonoid levels and testing of the antipyretic activity of cardamom fruit ethanol extract were carried out. Based on the results of the research that has been done, the ethanol extract of cardamom fruit has a total flavonoid content of 4.48% w/v. In the analysis of the data on the decrease in body temperature of mice with the Friedman test,  $p$  value  $< 0.05$  was obtained which indicated a significant difference in body temperature reduction between groups, so it can be concluded that the ethanol extract of cardamom fruit showed antipyretic activity.

**Keywords:** Antipyretic; *Amomum compactum* Soland ex. Maton; total flavonoids.

### Abstrak

Demam merupakan kondisi suhu tubuh yang meningkat yang sering diobati secara swamedikasi dengan obat tradisional. Beberapa obat tradisional yang mengandung flavonoid terbukti menunjukkan adanya aktivitas antipiretik. Untuk membuktikan kebenaran khasiat obat tradisional dapat dilakukan dengan cara pengujian praklinik. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar flavonoid total dan pengujian aktivitas antipiretik ekstrak etanol buah kapulaga. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, ekstrak etanol buah kapulaga memiliki kandungan flavonoid total sebesar 4,48 % b/v. Pada analisis data penurunan suhu tubuh mencit dengan uji Friedman dihasilkan nilai  $p < 0,05$  yang menunjukkan adanya perbedaan penurunan suhu tubuh yang bermakna antar kelompok sehingga dapat disimpulkan ekstrak etanol buah kapulaga menunjukkan adanya aktivitas antipiretik.

**Kata Kunci:** Antipiretik; *Amomum compactum* Soland ex. Maton; flavonoid total.

### PENDAHULUAN

Demam merupakan gejala klinis yang sering terjadi pada berbagai penyakit infeksi yang ditandai dengan adanya kenaikan suhu tubuh di atas  $38^{\circ}\text{C}$ . Penyebab umum terjadinya demam adalah pirogen endogen yang merubah set point di hipotalamus menjadi lebih tinggi dari normal yang merupakan respon dari invasi mikroba akibat infeksi maupun inflamasi. Hal ini menyebabkan suhu tubuh inti dinilai terlalu rendah terhadap set point baru yang mengakibatkan hipotalamus anterior mengaktifkan mekanisme produksi panas dengan memproduksi prostaglandin untuk meningkatkan suhu tubuh agar sesuai dengan set point baru (Walter et al, 2016; Blomqvist et al, 2018).

Demam sering terjadi pada anak-anak dikarenakan anak-anak lebih mudah bereaksi terhadap infeksi dan inflamasi (Martin, 2016). Berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2019, demam merupakan penyakit peringkat ketiga setelah diare dan pneumonia yang menyebabkan kematian pada kelompok anak balita 12- 59 bulan. Pada tahun 2019, Kematian pada anak balita 12 – 59 bulan yang diakibatkan oleh demam sebanyak 29 kasus (Kemenkes RI, 2020).

Demam merupakan respon imunitas yang menjadi tanda peringatan kondisi tubuh ada yang tidak normal. Salah satu penanganan demam yaitu dengan pemberian obat demam

seperti asam salisilat dan derivatnya. Rentang daya kerja asam salisilat dan derivatnya cukup panjang dan aman untuk dikonsumsi umum. Beberapa golongan antipiretik murni, dapat menurunkan suhu bila anak demam namun tidak menyebabkan hipotermia bila tidak ada demam, seperti: asetaminofen, asetosal, ibuprofen (Ismoedijanto, 2000).

Berdasarkan hasil penelitian, demam merupakan penyakit peringkat kelima yang banyak diobati menggunakan obat tradisional secara swamedikasi oleh masyarakat Desa Pulo Kecamatan Bandar Dua Kabupaten Pidie Jaya (Fauziah dkk, 2021) dan kedua yang banyak diobati menggunakan obat tradisional oleh masyarakat Desa Wae la kecamatan Golewa Kabupaten Ngada (Maja, 2021). Obat tradisional dapat berasal dari bahan alam. Bahan alam yang memiliki aktivitas antipiretik berasal dari bahan alam yang mengandung metabolit sekunder flavonoid, karena flavonoid memiliki aktivitas sama seperti parasetamol yaitu menghambat kerja sikooksigenase dalam pembentukan prostaglandin (Samiun et al., 2020).

Salah satu bahan alam yang digunakan dalam pengobatan tradisional adalah tanaman kapulaga. Tanaman kapulaga berdasarkan penelitian digunakan dalam pengobatan gangguan pencernaan, gangguan lambung, demam dan batuk (Silalahi, 2017). Selain itu dari penelitian sebelumnya diperoleh hasil skrining fitokimia dari ekstrak buah kapulaga menunjukkan adanya metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol dan tanin (Putri, 2020).

Dengan banyaknya penggunaan obat tradisional dalam mengobati demam di masyarakat maka perlu dilakukan pengujian praklinis untuk membuktikan kebenaran khasiat dan keamanannya. Pengujian praklinis juga dapat menaikkan nilai obat tradisional ke obat herbal terstandar karena klaim khasiat obat tradisional masih berdasarkan data empiris penggunaan dimasyarakat. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan penentuan kadar flavonoid total dari ekstrak buah kapulaga

dengan metode spektrofotometri UV-Vis dan uji aktivitas antipiretik dengan induksi vaksin DPT – HB – Hib terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus*).

## METODE PENELITIAN

### Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Kimia dan Farmakologi Prodi S1 Farmasi Universitas BTH Tasikmalaya selama bulan Januari-Juni 2022.

### Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya No.030/ec.02/kepk-bth /V/2022.

### Determinasi Tumbuhan

Determinasi tumbuhan dilakukan di Laboratorium FMIPA Universitas Padjadjaran Bandung.

### Pembuatan Simplisia

Buah kapulaga diperoleh dari Desa Sindangsari Kecamatan Cikoneng Kabupaten Ciamis. Buah kapulaga yang diperoleh dilakukan sortasi basah, pencucian dengan air mengalir sampai bersih, kemudian dikeringkan dibawah sinar matahari dengan cara ditutup dengan kain gelap. Simplisia yang dihasilkan kemudian dilakukan pengujian kadar air dan kadar abu total.

### Ekstraksi

Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metode maserasi yaitu 500 gram simplisia diekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 5 liter selama 3 x 24 jam. Hasil ekstraksi kemudian disaring menggunakan kertas saring semua filtrat digabungkan dan dikentalkan menggunakan *rotary evaporator*. Ekstraksi yang diperoleh dihitung rendemennya.

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Bobot ekstrak}}{\text{Bobot sampel}} \times 100\%$$

### Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan pada simplisia dan ekstrak dengan melakukan pengujian terhadap senyawa alkaloid, flavonoid, tanin

dan polifenol, kuinon, saponin, monoterpen dan seskuiterpen, steroid dan triterpenoid (Marjoni, 2016).

#### **Penentuan Kadar Flavonoid Total Penyiapan Larutan Baku Kuersetin**

Dibuat dengan konsentrasi 1000 ppm dengan melarutkan 100 mg baku kuersetin menggunakan etanol p.a dalam labu ukur.

#### **Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

Dilakukan dengan menggunakan larutan standar kuersetin 1000 ppm. Dipipet sebanyak 0,1 ml dan ditambahkan 1,8 ml  $AlCl_3$  10%, 0,5 ml natrium asetat 1 M kemudian ditambah aquadest hingga 5 ml, ukur pada panjang gelombang rentang 300–800 nm pada spektrofotometer UV–Vis

#### **Penentuan Operating Time**

Larutan kuersetin dipipet sebanyak 0,1 ml, 1,8 ml  $AlCl_3$  10%, 0,5 ml natrium asetat 1 M kemudian ditambah aquadest hingga 5 ml, ukur pada panjang gelombang 427 nm mulai menit ke 0 – 60 dengan selang waktu 5 menit.

#### **Pembuatan Kurva Standar Kuersetin**

Larutan dibuat beberapa konsentrasi 150 ppm, 250 ppm, 350 ppm, 450 ppm, 550 ppm. Dari masing – masing konsentrasi larutan standar kuersetin dipipet 0,1 ml. Kemudian ditambah 1,8 ml  $AlCl_3$  10% dan 0,5 ml natrium asetat 1 M sebanyak 0,5 ml, ditambah aquadest hingga 5 ml. Sampel diinkubasi selama 30 menit dan ukur absorbansi pada panjang gelombang 427 nm.

#### **Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Buah Kapulaga (Chang et al, 2002)**

Timbang 100 mg ekstrak etanol kapulaga, larutkan dalam etanol p.a 10 ml. Dari larutan tersebut dipipet 0,1 ml, kemudian ditambah 1,8 ml larutan  $AlCl_3$  10% dan 0,5 ml natrum asetat 1 M, ditambah aquadest sampai 5 ml. Sampel diinkubasi selama 30 menit. Ukur absorbansi pada panjang gelombang maksimum 427 nm. Sampel dibuat dengan 3 kali pengulangan.

#### **Uji Aktivitas Antipiretik (Yuliani dkk, 2016)**

Pengujian dilakukan pada hewan mencit

jantan yang terdiri dari 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negative, kontrol positif, dosis uji 1, dosis uji 2, dan dosis 3. Jumlah masing-masing kelompok terdiri dari 5 mencit Sediaan yang diberikan pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol negatif : Na–CMC 1%
2. Kelompok kontrol positif : 1,3 mg/20 gram BB mencit
3. Dosis uji 1, 2, 3 : Ekstrak etanol buah kapulaga didispersikan dalam Na–CMC 1% dengan dosis masing-masing 2 mg, 4 mg dan 8 mg/20 g bb mencit.

Langkah pertama yaitu mengukur suhu awal rektal mencit menggunakan termometer digital sebelum dilakukan pemberian induksi maupun sediaan (T0). Selanjutnya dilakukan diinduksi menggunakan vaksin DPT–HB–Hib secara intramuskular dengan dosis 0,01 ml/gram BB menci. Lalu dilakukan pengukuran suhu rektal kembali 30 menit setelah diinduksi vaksin (T1). Selanjutnya dilakukan pemberian sediaan parasetamol dan ekstrak etanol buah kapulaga sesuai dengan kelompok masing – masing. Dilakukan pengukuran suhu rektal dengan interval 30 menit, 60 menit, 90 menit, 120 menit, 150 menit dan 180 menit.

#### **Analisis Data**

Hasil penelitian yang diperoleh dianalisis menggunakan *software* SPSS 16 dengan metode uji Friedman

#### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Simplisia buah kapula yang digunakan memiliki kadar air 10 % dan kadar abu total 10,85 % yang masih memenuhi persyaratan mutu simplisia (Depkes RI, 2000; Kemenkes RI, 2017). Penetapan kadar air pada simplisia dilakukan untuk mengetahui besarnya kandungan air yang terdapat dalam simplisia. Kandungan air yang tinggi pada suatu simplisia dapat menyebabkan terjadinya pertumbuhan mikroba yang mengakibatkan penurunan kualitas dari simplisia. Penetapan kadar abu total dilakukan untuk mengetahui kandungan mineral yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya ekstrak (Depkes RI, 2000). Ekstrak buah kapulaga kental yang diperoleh pada penelitian ini memiliki

rendemen sebesar 12,8% dan berwarna coklat tua.

Hasil skrining fitokimia simplisia dan ekstrak etanol buah kapulaga dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1 bahwa simplisia buah kapulaga memiliki senyawa alkaloid, flavonoid, kuinon, saponin, monoterpen dan seskuiterpen, steroid dan triterpenoid, sedangkan ekstrak etanol buah kapulaga memiliki senyawa alkaloid, flavonoid, kuinon, monoterpen dan seskuiterpen, steroid dan triterpenoid. Perbedaan hasil skrining fitokimia pada simplisia dan ekstrak karena saat ekstraksi dengan etanol 96% terdapat beberapa senyawa yang tidak terekstraksi karena tidak sesuai sifat kelarutan ataupun polaritasnya terhadap etanol 96%.

**Tabel 1.** Hasil skrining fitokimia buah kapulaga

Senyawa Metabolit	Simplisia	Ekstrak Etanol 96%
Alkaloid	+	+
Flavonoid	+	+
Tanin	-	-
Polifenol	-	-
Kuinon	+	+
Saponin	+	-
Monoterpen dan Seskuiterpen	+	+
Steroid dan triterpenoid	+	+

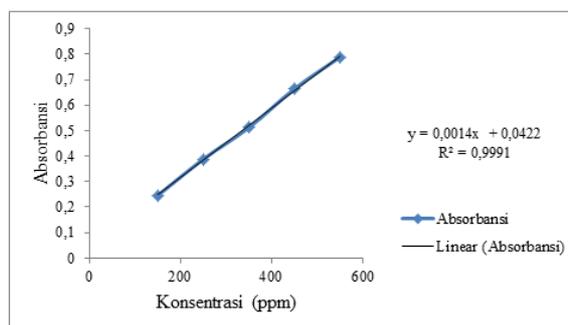
Keterangan:

- (+) : mengandung senyawa
- (-) : tidak mengandung senyawa

Penetapan kadar flavonoid ditentukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan standar yang dipilih pada penelitian ini adalah kuersetin karena merupakan salah satu senyawa flavonoid golongan flavonol yang mempunyai gugus keto pada atom C-4 dan memiliki gugus hidroksil pada atom C-3 atau C-5 yang bertetangga dari flavon dan flavonol. Kuersetin pada tumbuhan memiliki penyebaran yang cukup luas pada tumbuhan berkisar 60-70% yang menunjukkan bahwa kuersetin memiliki sebaran yang cukup luas pada tumbuhan, bahwa kuesetin juga adalah golongan flavonoid yang dapat bereaksi membentuk kompleks dengan  $AlCl_3$  (Nofita et al., 2020). Panjang gelombang maksimum larutan baku kuersetin diperoleh sebesar 427

nm yang masih sesuai dengan range panjang gelombang senyawa golongan flavonol yaitu 415 nm – 440 nm (Chang et al, 2002). *Operating time* dalam penelitian ini sebesar 30 menit yaitu waktu inkubasi optimum untuk menghasilkan reaksi yang sempurna.

Kadar flavonoid total ekstrak etanol buah kapulaga diperoleh dari perhitungan persamaan garis kurva kalibrasi baku standar kuersetin seperti pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Kurva kalibrasi baku standar kuersetin

Berdasarkan Gambar 1 diatas, semakin tinggi konsentrasi analit semakin tinggi absorbansi yang didapat. Persamaan regresi linear yang diperoleh yaitu  $y = 0,0014 + 0,0422$  dengan koefisien 0,9991. Nilai koefisien tersebut mendekati 1 yang menunjukkan adanya hubungan linear antara konsentrasi kuersetin dengan nilai serapan (Nofita et al., 2020). Absorbansi ekstrak etanol buah kapulaga diukur (Tabel 2.) dan dimasukkan kedalam persamaan garis kurva kalibrasi sehingga diperoleh kadar flavonoid total ekstrak etanol buah kapulaga sebesar 448,66  $\mu\text{g/mL}$  atau setara dengan 4,48%.

**Tabel 2.** Hasil kadar total flavonoid

Sampel	Absorban si	Jumlah (QE) $\mu\text{g/mL}$	Kadar (% b/v)
Ekstrak etanol buah kapulaga	0,672	449,85	4,49
	0,671	449,14	4,49
	0,668	447,00	4,47
Rata-rata		448,66	4,48

Pada pengujian aktivitas antipiretik digunakan mencit sebanyak 25 ekor dalam 5 kelompok dengan masing – masing terdiri dari 5 ekor mencit. Kondisi demam pada hewan uji

dilakukan dengan induksi vaksin DPT – HB – Hib secara intramuskular. Suhu tubuh hewan diukur pada saat sebelum dan sesudah induksi melalui pengukuran suhu pada rektal. Berdasarkan Tabel 3., hasil pengukuran suhu tubuh mencit setelah induksi dengan vaksin DPT – HB – Hib terjadi peningkatan pada semua kelompok dengan suhu tubuh sebesar 37,2 – 37,3 °C yang menunjukkan vaksin tersebut dapat menginduksi demam. (Nurmalasari et al., 2013). Vaksin tersebut merupakan suspensi homogen yang kandungan utamanya berupa *Bordetella pertussis* inaktif yang merupakan senyawa pirogen yang dapat menginduksi demam (Nurmalasari et al., 2013).

**Tabel 3.** Suhu mencit sebelum dan sesudah diinduksi

Kelompok	Suhu Tubuh (°C)	
	T0	T1
Kontrol Negatif	36,5	37,3
Kontrol Positif	36,6	37,3
Dosis Uji 1	36,5	37,3
Dosis Uji 2	36,3	37,3
Dosis Uji 3	36,5	37,2

Keterangan:

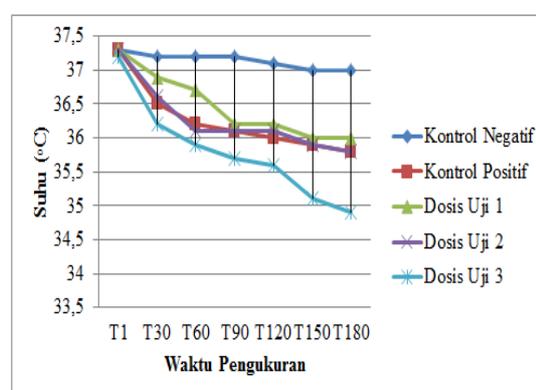
T0 :Suhu awal sebelum diinduksi

T1 :Suhu setelah diinduksi

Pada saat setelah hewan uji diinduksi diberikan parasetamol secara oral pada kelompok kontrol positif, Na – CMC 1% pada kelompok kontrol negatif dan sediaan uji ekstrak etanol buah kapulaga pada kelompok dosis uji. Dilakukan pengukuran suhu rektal pada menit ke 30 - 180 setelah pemberian sediaan uji. Penurunan suhu pada menit ke 30 - 180 terjadi bervariasi pada setiap hewan uji, karena dapat diakibatkan faktor lingkungan, stres pada mencit karena perlakuan pengukuran suhu rektal yang berulang – ulang (Ermawati et al., 2011).

Untuk melihat ada tidaknya aktivitas antipiretik dilakukan analisis data rata-rata penurunan suhu tubuh sesudah diberikan sediaan uji seperti pada Tabel 4. Pada kelompok kontrol

negatif yang diberikan sediaan uji Na – CMC 1% . Pada kelompok tersebut terjadi penurunan suhu demam mulai dari menit ke 30 sampai pengamatan terakhir yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok dosis uji. Pada kelompok kontrol positif yang diberikan parasetamol, terjadi penurunan suhu pada menit 30-180 yang lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok dosis uji 1. Pada kelompok dosis uji 3 penurunan suhu pada menit 30-180 lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok dosis uji 1 dan 2.



**Gambar 2.** Grafik rata-rata penurunan suhu rektal (°C)

Analisis data dilakukan dengan menggunakan software SPSS 16 dengan metode uji Friedman. Berdasarkan uji Friedman dihasilkan nilai *Asymp.Sig* (p) sebesar 0,001 dimana kurang dari 0,05 maka ada perbedaan rata – rata penurunan suhu tubuh pada kelima kelompok disetiap interval waktu pengukuran. Sehingga dapat disimpulkan ekstrak etanol buah kapulaga dapat menurunkan suhu tubuh mencit setelah diinduksi demam atau dengan kata lain memiliki aktivitas sebagai antipiretik. Aktivitas antipiretik yang paling baik ditunjukkan pada dosis uji 3 dengan kadar ekstrak etanol buah kapulaga sebesar 8 mg/20 g bb.

**Tabel 4.** Rata-rata penurunan suhu tubuh sesudah diberikan sediaan uji

Kelompok Uji	Penurunan Suhu Tubuh (°C)					
	T1-30	T1-60	T1-90	T1-120	T1-150	T1-180
Kontrol Negatif	0,10	0,08	0,06	0,20	0,32	0,32
Kontrol Positif	0,76	1,08	1,18	1,26	1,36	1,52
Dosis Uji 1	0,38	0,60	1,04	1,10	1,26	1,30
Dosis Uji 2	0,66	1,18	1,18	1,20	1,36	1,48
Dosis Uji 3	1,00	1,36	1,58	1,66	2,14	2,34

Keterangan:

T1-30 = selisih suhu pada saat setelah induksi terhadap 30 menit setelah diberikan sediaan uji

T1-60 = selisih suhu pada saat setelah induksi terhadap 60 menit setelah diberikan sediaan uji

T1-90 = selisih suhu pada saat setelah induksi terhadap 90 menit setelah diberikan sediaan uji

T1-120 = selisih suhu pada saat setelah induksi terhadap 120 menit setelah diberikan sediaan uji

T1-150 = selisih suhu pada saat setelah induksi terhadap 150 menit setelah diberikan sediaan uji

T1-180 = selisih suhu pada saat setelah induksi terhadap 180 menit setelah diberikan sediaan uji

Berdasarkan hasil skrining fitokimia ekstrak etanol buah kapulaga salah satunya mengandung flavonoid. Dari hasil tersebut, aktivitas antipiretik ekstrak etanol buah kapulaga dimungkinkan karena adanya flavonoid dalam ekstrak etanol buah kapulaga. Flavonoid bekerja sebagai inhibitor siklooksigenase (COX-2). Inhibisi COX-2 menyebabkan produksi prostaglandin berkurang dimana prostaglandin berperan dalam proses peningkatan suhu tubuh. Mekanisme penghambatan pada produksi prostaglandin akan menurunkan titik termostat tubuh di hipotalamus sehingga demam menjadi turun (Purnamasari & Tiku, 2022).

#### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol buah kapulaga memiliki kandungan flavonoid total 4,48% dan uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol buah kapulaga pada mencit yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib menunjukkan adanya aktivitas antipiretik.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Blomqvist, A., & Engblom, D. (2018). Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *The Neuroscientist*, 24(4), 381–399. doi:10.1177/1073858418760481
- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., and Chern, J. C. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods *Journal of Food and Drug Analysis*, 10 (3), 178-182.
- Depkes, R. I. (2000). *Parameter Standar*

*Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.* Jakarta.

- Ermawati, E. F., samigun, S., & hadjanti, E. S. (2011). The antipyretic effect of bitter melon (*Momordica charantia*) leaf in male white mice. *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, 9(1), 7–11.  
<https://doi.org/10.13057/biofar/f090102>
- Fauziah, Maghfirah, L., Hardiana. (2021) Gambaran penggunaan obat tradisional pada masyarakat Desa Pulo secara swamedikasi. *Jurnal Sains & Kesehatan Darussalam*, 1(1,) 37-50.
- Ismoedijanto. (2000) Petunjuk teknis : demam pada anak. *Sari Pediatri*, 2 (2), 103-108.
- Kemkes RI.( 2017). *Farmakope Herbal Indonesia*. edisi II. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Kemkes RI. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Maja, P. K. (2021). *Profil Penggunaan Obat Tradisional pada Masyarakat Desa Wae la Kecamatan Golewa Kabupaten Ngada Provinsi Nusa Tenggara Timur*. Skripsi. Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Marjoni R. (2016). *Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Jakarta: Trans Info Media.
- Martin D. D. (2016). Fever: Views in Anthroposophic Medicine and Their Scientific Validity. *Evidence-based complementary and alternative medicine*

- : eCAM, 3642659.  
doi:10.1155/2016/3642659
- Nofita, D., Sari, S. N., & Mardiah, H. (2020). Penentuan fenolik total dan flavonoid ekstrak etanol kulit batang mataoa (*Pometia pinnata* J.R & G.Forst) secara spektrofotometri. *Chimica et Natura Acta*, 8(1), 36.  
<https://doi.org/10.24198/cna.v8.n1.26600>
- Nurmalasari, K., Tjandrakirana, & Kuswanti, N. (2013). Uji Antipiretik Rebusan Semanggi (*Marsilea crenata*) terhadap suhu tubuh tikus putih (*Rattus norvegicus* L) yang diinduksi vaksin pentabio (DTP-HB- Hib). *LenteraBio*, 7(2), 142–147.
- Purnamasari, R., & Tiku, E. (2022). Uji efektivitas antipiretik sari buah kundur (*Benincasa hispida* (Thunb). Cogn) pada mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Luwu Raya*, 8(2), 60–69.
- Putri, R. A. (2020). *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Buah dan Biji Kapulaga (Amomum compactum Soland ex Maton) terhadap Bakteri Haemophilus influenza Resisten Tetrasiklin*. Skripsi. Program Studi Biologi, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Samiun, A., Queljoe, E. De, & Antasionasti, I. (2020). Uji efektivitas senyawa flavonoid dari ekstrak etanol daun sawilangit (*Vernonia cinerea* (L.) Less) sebagai antipiretik pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi vaksin DPT. *Pharmacon*, 9(4), 572.  
<https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.31367>
- Silalahi, M. (2017). Bioaktivitas *Amomum compactum Soland ex Maton* dan perepektif konservasinya. *Jurnal Pro-Life*, 4 (2), 300-328
- Walter, E. J., Hanna-Jumma, S., Carraretto, M., & Forni, L. (2016). The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical care (London, England)*, 20(1), 200.  
doi:10.1186/s13054-016-1375-5
- Yuliani, N. N., Sambara, J., Setyarini, Y. (2016). Uji efek antipiretik ekstrak etanol kulit batang faloak (*Sterculia sp.*) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi vaksin DPT-HB. *Jurnal Info Kesehatan*, 14 (2), 1207-1224.