

Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) Pada Tikus

Antipyretic Activity Of Beligo Leaf Ethanol Extract (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) In Rats

Nur Alim¹, Jasmiadi², Dewi Sulastri³, Agus Sangka Pratama⁴

^{1,2,3,4}Fakultas MIPA Universitas Islam Makassar

Corresponding Author

dewisulastri19991230@gmail.com

ABSTRAK

Beligo merupakan tanaman yang dipercaya oleh masyarakat Indonesia sebagai obat demam. Penelitian tentang buah beligo sebagai obat demam telah banyak dilakukan. Namun, pada daun belum dilakukan sehingga pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun beligo pada tikus putih. Metode penelitian ini meliputi ekstraksi dan pengujian antipiretik dengan metode *design pre post test with control group*. Ekstraksi dilakukan secara maserasi dengan pelarut etanol 70%. Pengujian antipiretik yaitu tikus putih sebanyak 15 ekor dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok I kontrol negatif diberi Na-CMC 1%, kelompok II kontrol positif diberi paracetamol, kelompok III, IV dan V diberi ekstrak etanol daun beligo dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB yang diinduksi pepton 5%, dilakukan pengukuran suhu awal, suhu setelah induksi dan suhu setelah perlakuan setiap 30 menit selama 180 menit. Hasil penelitian dianalisis secara statistik menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan uji Duncan yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun beligo dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB memiliki aktivitas antipiretik secara signifikan ($p<0,05$) yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif tablet paracetamol.

KATA KUNCI

Antipiretik; *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn; Demam; *Rattus novergicus*

ABSTRACT

Beligo empirically used as a fever medicine by Indonesian. Many studies on beligo fruits as a fever medicine have been carried out. However, its leaves have not been studied earlier, so this study intends to test the antipyretic activities of the ethanol beligo leaves extracts (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) in rats (*Rattus norvegicus*). This study aimed to determine the antipyretic activities of ethanol beligo leaves extracts in rats. The methods include extraction and testing of antipyretic activity using pre and post test with control group. Extraction was carried out by maceration with 70% ethanol as solvent. Antipyretic tests consisted of 15 rats divided into five treatment groups. Group I negative control was given 1% Na-CMC. Group II positive control was given paracetamol. Group III, IV and V were given ethanol beligo leaves extract at a dose of 250 mg/kg BW, 500 mg/kg BW and 750 mg/kg BW induced by peptone 5%. The intial temperature, temperature after induction and temperature after treatment were measured every 30 minutes for 180 minutes. The result were statistically analyzed using a Completely Randomized Design (CRD) and Duncan's test. The result show the etanol beligo leaves extracts at a dose of 250 mg/kg BW, 500 mg/kg BW and 750 mg/kg BW had antipyretic activities significantly ($p<0,05$) compared to paracetamol tablet.

KEYWORD

Antipyretic; *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn; Fever; *Rattus novergicus*

PENDAHULUAN

Demam berarti suhu tubuh di atas normal yang dapat disebabkan oleh kelainan didalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang memengaruhi pusat pengaturan suhu. Penyebab tersebut meliputi penyakit yang disebabkan oleh bakteri, tumor otak, dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heatstroke*. Pirogen yang dilepaskan bakteri toksik atau pirogen yang dilepaskan dari degenerasi jaringan tubuh dapat menyebabkan demam (Guyton & Hall, 2011). Profil Kesehatan Indonesia, melaporkan bahwa demam yang disebabkan oleh infeksi adalah sebanyak 108.303 kasus demam dengan jumlah kematian 747 orang (Kemenkes RI, 2020).

Obat yang umum digunakan untuk menurunkan demam (antipiretik) adalah paracetamol dan acetosal. Sekitar 175 juta tablet paracetamol dikonsumsi masyarakat Indonesia setiap tahunnya ketika gejala demam muncul karena cukup aman, mudah didapat dan harganya terjangkau. Beberapa penelitian tentang paracetamol akhir-akhir ini menemukan bahwa meskipun cukup aman tetapi paracetamol memiliki banyak efek samping. Efek samping penggunaan paracetamol dalam dosis tinggi dan waktu yang lama dapat menyebabkan hepatotoksik yang merusak sel hati sedangkan efek samping yang paling sering terjadi dengan penggunaan acetosal adalah induksi tukak peptik (tukak duodenum dan tukak lambung) yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Pemanfaatan tumbuhan berkhasiat obat telah dilakukan sejak dahulu oleh masyarakat dan diwariskan secara turun-temurun ke generasi berikutnya yang kenal sebagai obat tradisional. Sejalan dengan pengembangan upaya pengobatan modern sekarang ini, obat-obatan tradisional juga berperan dalam usaha peningkatan taraf kesehatan (Caparrotta *et al.*, 2018; Sahidin *et al.*, 2018).

Beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) merupakan tanaman golongan Cucurbitaceae atau labu-labuan yang dapat tumbuh subur pada iklim tropis (Hakiki dkk., 2021). Daun beligo mengandung senyawa fenolik, alkaloid, flavonoid dan steroid (Yenda *et al.*, 2014). Salah satu metabolit sekunder yang dapat digunakan sebagai obat penurun panas adalah senyawa flavonoid. Flavonoid menunjukkan bioaktivitas antara lain efek antipiretik, analgetik dan antiinflamasi (Mradu *et al.*, 2013). Flavonoid bekerja sebagai inhibitor siklookksigenase (COX) yang berfungsi memicu pembentukan prostaglandin. Prostaglandin apabila tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan menyebabkan demam (Mradu *et al.*, 2013). Menurut Robinson (1995) bahwa flavonoid memiliki kemiripan struktur dengan paracetamol.

Secara empiris oleh masyarakat Indonesia terutama oleh masyarakat Sulawesi Selatan, tanaman beligo digunakan sebagai obat demam, nyeri, mengurangi gejala tipes dan aprodisiak. Bagian yang paling banyak digunakan adalah buahnya baik daging buah maupun bijinya. Namun, penelitian tentang daun beligo sebagai obat demam belum pernah dilakukan. Sehingga, pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas antipiretik daun beligo.

Menurut Penelitian Qadrie *et al.*, (2009) bahwa biji beligo yang diekstrak dengan etanol secara farmakologi membuktikan manfaatnya sebagai pengontrol suhu tubuh pada saat demam dan dapat juga digunakan untuk menghilangkan nyeri. Efek antipiretik ekstrak etanol biji beligo terlihat pada dosis 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg pada tikus. Oleh karena itu digunakan sebagai pengobatan sebagai analgesik dan antipiretik.

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah yaitu apakah ekstrak etanol daun beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) memiliki aktivitas antipiretik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

METODE PELAKSANAAN

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan mei 2022 di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia dan Biofarmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Makassar.

Alat dan bahan penelitian

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah bejana maserasi, spoit oral sonde, *rotary evaporator*, kandang tikus, termometer digital (ThermoOne Alpha® 1), stopwatch, timbangan analitik dan alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium.

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah air suling, autoklaf, daun beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.), etanol 70%, hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*), pepton 5% (Oxoid), Na-CMC 1% dan tablet Paracetamol.

Pengambilan sampel

Sampel yang digunakan adalah daun beligo yang diperoleh dari Desa Mattampa Walie, Kecamatan Lamuru, Kabupaten Bone, Sulawesi Selatan, titik koordinat Lintang Selatan (S) 4°38'38.5", Bujur Timur (E) 119°59'24.9".

Pengolahan sampel

Sampel daun beligo yang telah dikumpulkan, dicuci dengan air mengalir, ditiriskan, dipotong-potong kecil, ditimbang, dikeringkan selama 8 hari dengan cara diangin-anginkan, diserbukkan dan diayak menggunakan ayakan mesh 40.

Ekstraksi Daun Beligo

Serbuk simplisia daun beligo dimaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70%, selama 3x24 jam dalam bejana tertutup dan terlindung dari cahaya dengan sesekali pengadukan lalu disaring. Dilakukan remaserasi dilakukan hingga dengan menggunakan pelarut yang sama, ekstrak yang diperoleh diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Na-CMC 1%

Ditimbang 1 g Na-CMC kemudian dimasukkan ke dalam lumpang dan ditambahkan sedikit demi sedikit air suling panas dengan suhu 70°C sambil terus diaduk hingga terbentuk larutan koloidal yang homogen. Dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL dan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga tanda batas, dihomogenkan dan dimasukkan ke dalam botol.

Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Beligo

Ditimbang ekstrak kental daun beligo sesuai dosis dimasukkan ke dalam lumpang alu, ditambahkan suspensi Na-CMC 1%, digerus hingga homogen, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, dicukupkan volumenya dengan Na-CMC 1% hingga tanda batas, dikocok hingga homogen dan dimasukkan ke dalam botol.

Pembuatan Suspensi Paracetamol

Tablet paracetamol ditimbang sebanyak 10 tablet, kemudian digerus dan ditimbang serbuk, dimasukkan ke dalam lumpang dan ditambahkan dengan larutan Na-CMC 1% sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen. Dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL dan dicukupkan volumenya dengan Na-CMC 1% hingga tanda batas kemudian dikocok hingga homogen dan dimasukkan kedalam botol.

Penyiapan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) berumur 2 sampai 3 bulan dengan bobot badan 200-250 g. Sebanyak 15 ekor yang terbagi atas 5 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri atas 3 ekor tikus. Tikus diadaptasikan selama 7 hari sebelum perlakuan dengan pemberian makanan dan minuman yang rutin.

Pengujian Aktivitas Antipiretik

Hewan coba tidak diberi makan terlebih dahulu selama 8 jam namun tetap diberi minum. Semua tikus diukur suhu tubuh awal melalui rektal sebagai suhu normal. Kemudian diinduksi dengan larutan pepton 5% 1 mL/ekor secara subkutan, 1 jam setelah diinduksi dilakukan kembali pengukuran suhu tubuh tikus. Jika setelah diinduksi dan terjadi peningkatan suhu tubuh tikus lebih dari atau sama dengan 0,6°C dari suhu awal maka tikus dikatakan demam. Kemudian diberikan perlakuan secara oral sesuai masing-masing kelompok yaitu :

Kelompok I : Diberikan Na-CMC 1% sebagai kontrol negatif

Kelompok II : Diberikan paracetamol sebagai kontrol positif

Kelompok III : Diberikan ekstrak etanol daun beligo dengan dosis 250 mg/kg BB

Kelompok IV: Diberikan ekstrak etanol daun beligo dengan dosis 500 mg/kg BB

Kelompok V : Diberikan ekstrak etanol daun beligo dengan dosis 750 mg/ kg BB

Setelah diberi perlakuan suhu rektal tikus diukur menggunakan termometer digital setiap 30 menit hingga menit ke-180 setelah perlakuan.

Pengumpulan dan Analis Data

Data yang diperoleh dari pengukuran suhu, dikumpulkan dan dianalisis secara statistik menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang dilanjutkan dengan uji Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun beligo pada tikus putih menggunakan alat termometer digital (ThermoOne Alpha® 1). Langkah awal dalam penelitian ini serbuk simplisia daun beligo dimerasi dengan pelarut etanol 70%. Digunakan pelarut etanol 70% karena bersifat polar dimana senyawa fenolik dan flavonoid yang ingin digunakan sebagai antipiretik sifatnya polar sehingga dapat terekstraksi. Metode ekstraksi secara maserasi dipilih karena daun beligo teksturnya lunak sehingga cocok diekstraksi secara maserasi. Selain itu, metode ini tidak menggunakan pemanasan sehingga aman untuk senyawa-senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan (Dirjen POM, 2000).

Pengukuran suhu tikus pada penelitian ini dilakukan melalui rektal karena dianggap pengukuran suhu paling akurat mewakili suhu inti tubuh dan sedikit dipengaruhi suhu lingkungan hal itupun berlaku pada suhu tubuh manusia. Pengukuran suhu melalui ketiak hanya menggambarkan suhu perifer tubuh dan bisa dipengaruhi oleh suhu lingkungan sehingga dianggap kurang akurat sedangkan pengukuran suhu melalui mulut dapat dipengaruhi oleh makanan atau minuman yang

dikonsumsi dan dipengaruhi udara yang berhembus melalui saluran pernafasan (Haque, 2011; Nusi *et al.*, 2013). Alasan lain pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran suhu tikus melalui mulut karena tikus dapat menggigit dan merusak termometer sedangkan jika dilakukan pengukuran suhu tikus melalui ketiak, tikus tidak dapat atau susah untuk menjepit termometer tersebut.

Penelitian ini menggunakan daun karena adanya kandungan fenolik dan flavonoid pada daun beligo, dimana daun merupakan tempat pertama dilakukan fotosintesis sehingga memiliki kandungan fenolik dan flavonoid yang lebih tinggi. Flavonoid mempunyai struktur yang mirip dengan Paracetamol, yaitu sama-sama merupakan golongan fenol dan memiliki cincin benzen. Flavonoid memiliki efek antipiretik dan menghambat biosintesis prostaglandin melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase (COX) sehingga dapat menurunkan suhu tubuh (Robinson, 1995; Mradu *et al.*, 2013).

Penginduksi yang digunakan untuk meningkatkan suhu tubuh tikus yaitu pepton 5%. Pepton merupakan protein terhidrolisa yang digunakan sebagai penginduksi demam pada tikus. Pemberian protein yang berlebih secara subkutan pada tikus dapat bersifat toksik (pirogen) sehingga mempengaruhi keseimbangan suhu tubuh. Protein merupakan salah satu jenis pirogen yang dapat dideteksi oleh tubuh sebagai benda asing sehingga dapat menyebabkan efek perangsangan terhadap pusat pengaturan suhu tubuh. Pepton bekerja dengan merangsang hipotalamus untuk meningkatkan prostaglandin, yang kemudian dapat menyebabkan peningkatan suhu tubuh (Tamsuri, 2007; Widyasari *et al.*, 2018).

Hasil pengukuran suhu tubuh tikus sebelum dan sesudah perlakuan yaitu sebagai berikut:

Tabel 1. Data rata-rata suhu tubuh tikus awal, setelah induksi dan setelah perlakuan

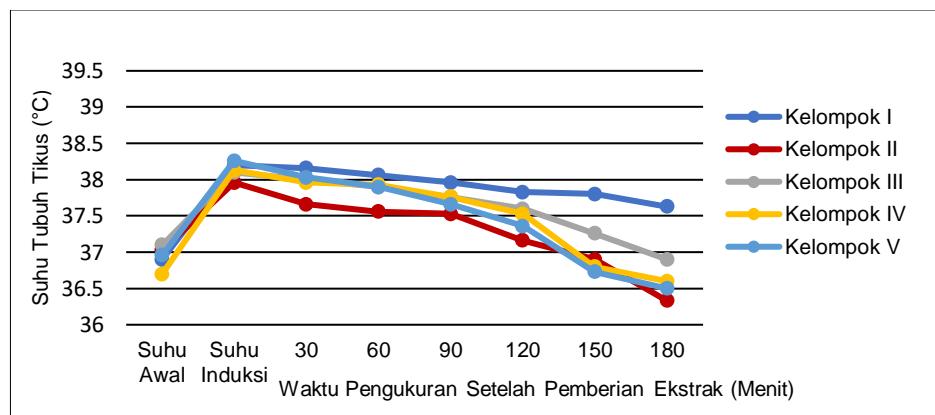
Perlakuan	Suhu Tubuh Tikus								Rata-rata penurunan suhu tubuh (%) ± SD	
	T ₀	T ₁	Setelah perlakuan menit ke-							
			30	60	90	120	150	180		
Kelompok I Kontrol (-)	36,90	38,20	38,16	38,06	37,96	37,83	37,80	37,63	1,47 ± 0,32	
Kelompok II Kontrol (+)	37,03	37,96	37,66	37,56	37,53	37,16	36,90	36,33	4,29 ± 0,33	
Kelompok III EEDB 250 mg/kg BB	37,10	38,10	38,00	37,90	37,76	37,60	37,26	36,90	3,14 ± 0,77	
Kelompok IV EEDB 500 mg/kg BB	36,70	38,13	37,96	37,93	37,76	37,53	36,80	36,60	4,01 ± 0,32	
Kelompok V EEDB 750 mg/kg BB	36,96	38,26	38,03	37,90	37,66	37,36	36,73	36,50	4,61 ± 0,52	

Suhu Normal Tikus : 35,9°C - 37,5°C (Malole dan Pramono, 1989; Syahhaq, 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan didapatkan suhu awal pada penelitian ini berkisar antara 36,4-37,5°C dan 1 jam setelah diinduksi pepton 5% terjadi kenaikan suhu untuk setiap tikus berkisar antara 37,9-38,4°C. Peningkatan suhu tubuh tikus sebesar atau lebih dari 0,6°C dari suhu awal dapat dikategorikan telah mengalami demam (Dirjen POM, 1995; Sugita *et al.*, 2016).

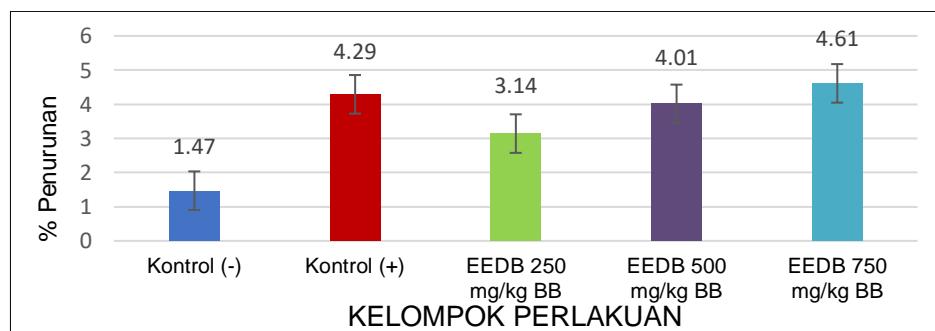
Pengukuran suhu tubuh tikus setelah perlakuan (*treatment*) dilakukan pada menit ke-30 setelah induksi. Hal ini dilakukan berdasarkan onset dari paracetamol secara oral yaitu 15-30 menit dan pengukuran suhu dilakukan selama 180 menit (3 jam) karena waktu paruh ($t^{1/2}$) paracetamol antara 1-3 jam dan durasi (lama kerja) sekitar 4-6 jam (Wilcock & Twycross, 2013).

Grafik penurunan suhu demam awal tikus, setelah induksi dan setelah perlakuan dapat dilihat di bawah ini :



Gambar 1. Grafik rata-rata suhu demam awal tikus, setelah induksi dan setelah pemberian ekstrak

Histogram persentase penurunan suhu demam pada tikus setelah diberi perlakuan dapat dilihat pada histogram dibawah ini :



Gambar 2. Histogram rata-rata persentase penurunan suhu demam (mean±SD) pada tikus setelah pemberian ekstrak

Data hasil penurunan suhu demam pada tikus (Gambar 2) diperoleh rata-rata persentase penurunan suhu setelah perlakuan untuk kelompok I kontrol negatif yang

diberikan Na-CMC 1% yaitu 1,47%, kelompok II kontrol positif diberi paracetamol 4,29%, kelompok III diberi ekstrak etanol daun beligo dosis 250 mg/kg BB 3,14%, kelompok IV diberi ekstrak etanol daun beligo dosis 500 mg/kg BB yaitu 4,01% dan kelompok V diberi ekstrak etanol daun beligo dosis 750 mg/kg BB yaitu 4,61%. Dosis 750 mg/kg BB memberikan penurunan suhu yang lebih tinggi dibandingkan kontrol positif paracetamol. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak semakin besar aktivitas antipiretiknya dalam menurunkan suhu tubuh pada tikus yang mengalami demam. Hal ini kemungkinan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan semakin tinggi kandungan metabolit sekundernya.

Data hasil penurunan suhu selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan ANAVA diperoleh F Hitung lebih besar F tabel pada taraf kepercayaan 5% dan 1% yang menunjukkan bahwa ada perbedaan aktivitas antipiretik yang sangat signifikan pada pemberian ekstrak etanol daun beligo terhadap penurunan suhu pada tikus antar kelompok perlakuan. Dilakukan uji lanjut dengan uji Duncan untuk mengetahui perbedaan aktivitas antipiretik antar kelompok.

Hasil uji Duncan, diperoleh bahwa selisih antara taraf JNT 5% dan 1%, pada kelompok kontrol positif paracetamol dengan ekstrak etanol daun beligo dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB menunjukkan perbedaan yang tidak berbeda nyata (sama) dengan kelompok kontrol positif tablet paracetamol dan berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif Na-CMC 1%.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, analisis data dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn) dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 750 mg/kg BB memiliki aktivitas antipiretik dalam menurunkan suhu tubuh pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi pepton yang tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif tablet paracetamol.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua yang selalu memberikan dukungan serta semangat kepada penulis. Terima kasih juga kepada dosen pembimbing serta teman-teman yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Direktorat Jenderal Pengawasan obat dan Makanan, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi 4*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

- Direktorat Jenderal Pengawasan obat dan Makanan, 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Guyton A.C & J.E., Hall. 2011. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. EGC. Jakarta.
- Hakiki, D. N., Fauziyyah, A., & Wijanarti, S. (2021). Aktivitas Antioksidan dan Screening Fitokimia Kulit Bligo (Benincasa hispida). *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17 (1), 27.
- Direktorat Jenderal Pengawasan obat dan Makanan, 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Haque, S. S. (2011). Estimation Of Rectal Temperature And Body Weight Of Rat Against Typhoid. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 2 (7).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Profil Kesehatan Indonesia 2020*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Malole, M. B. M. & Pramono, C.S. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi- Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Mradu, G., Dalia, B., & Arup, M. (2013). Studies of Antiinflamatory, Antipyretic and Analgesic Effect of Aqueous Extract of Traditional Herbal Drug on Rodents. *International research journal of pharmacy*. 4 (3).
- Nusi, D. T., Danes, V. R., Moningka, M. E. W., Skripsi, K., Kedokteran, F., Sam, U., Manado, R., Fisika, B., Kedokteran, F., Sam, U., & Manado, R. (2013). Pengukuran Menggunakan Termometer Air Raksa Dan Termometer Digital Pada Penderita Demam. *Jurnal e-Biomedik*. Vol.1, No. 1.
- Qadrie, Z. L., Hawisa, N. T., Khan, M. W. A., Samuel, M., & Anandan, R. (2009). Antinociceptive and anti-pyretic activity of Benincasa hispida (Thunb.) Cogn. in Wistar albino rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22 (3), 287–290.
- Robinson, T., 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi Edisi 6*. Penerbit ITB. Bandung.
- Sugita, R., Kuwabara, H., Sugimoto, K., Kubota, K., Imamura, Y., Kiho, T., Tengeiji, A., Kawakami, K., & Shimada, K. (2016). A Novel Selective Prostaglandin E 2 Synthesis Inhibitor Relieves Pyrexia and Chronic Inflammation in Rats. 2.
- Sahidin et al. (2018). *Tanaman Obat Keluarga (TOGA) dan Pemanfaatannya Sebagai Penunjang Kesehatan Masyarakat di Desa Sindangkasih*. 4 (September), 2–4.
- Syahhaq, M.F., Pengaruh Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Terhadap Penurunan Suhu Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Vaksin DPT. Universitas Muhammadiyah Malang. Malang.
- Tamsuri, A., 2007. *Tanda-tanda Vital Suhu Tubuh*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.

- Widyasari, R., Yuspitasari, D., Masykuroh, A., & Tahuhiddah, W. (2018). Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Daun Sisik Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Pepton 5%. *Jurnal Ilmu Farmasi*. Vol. 15, No. 1.
- Wilcock, S. C. A., & Twycross, R. (2013). Therapeutic Reviews. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46 (5), 747–755.
- Yenda, B., Rao, B. V., & Ganga Rao, B. (2014). In vitro antioxidant activity studies on leaves of *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5 (3), 141–147.