

**EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK JERUK NIPIS (*Fructus Citrus aurantifolium*)
PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

Nur Syamsi^{1*}, Angelia Andilolo²

¹*Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako*

²*Dokter Umum Rumah Sakit Elim, Rantepao*

*E-mail : nursyamsiyusuf@gmail.com

ABSTRAK

Demam ditandai dengan kenaikan suhu tubuh di atas suhu tubuh normal yaitu 36-37°C. Demam menempati urutan kedua dari gejala yang sering dikeluhkan masyarakat setelah nyeri. Masyarakat umum, telah lama mengenal bahan tradisional yang digunakan untuk menurunkan demam. Salah satu jenis bahan tradisional yang sering digunakan sebagai pereda demam adalah jeruk nipis. Tanaman jeruk nipis berpotensi sebagai antipiretik dikarenakan mengandung flavonoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya efek antipiretik ekstrak jeruk nipis (*Fructus Citrus aurantifolia*) pada mencit (*Mus musculus*) yang telah diinduksi demam dengan penyuntikan vaksin DPT-Hb. Penelitian ini bersifat *true experimental* dengan rancangan *pre test-post test with control group design*. 25 mencit berumur kurang lebih 3 bulan dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (aquades), kelompok kontrol positif (parasetamol), kelompok dosis I (ekstrak jeruk nipis 1%), kelompok dosis II (ekstrak jeruk nipis 2%), dan kelompok dosis III (ekstrak jeruk nipis 4%). Kelima kelompok ini kemudian diinduksi demam dengan penyuntikan Vaksin DPT-Hb 0,2 cc intramuskular. Pengukuran suhu dilakukan di awal penelitian 2 jam setelah induksi demam, dan setiap 15 menit berikutnya sampai menit ke-120 setelah perlakuan. Hasil dianalisis dengan uji *one-way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Hasil uji *one-way ANOVA* diperoleh nilai $p = 0,001$ yang artinya terdapat perbedaan penurunan suhu yang bermakna pada kelima kelompok perlakuan. Kemudian dari hasil uji *post hoc* dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan penurunan suhu yang bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif ($p = 0,000$) dan kelompok dosis I ($p = 0,002$), kelompok dosis II dengan kelompok kontrol negatif ($p = 0,001$) dan kelompok dosis I ($p = 0,038$), dan kelompok dosis III dengan kelompok kontrol negatif ($p = 0,000$) dan kelompok dosis I ($p = 0,013$). Tidak terdapat perbedaan penurunan suhu yang bermakna antar kelompok kontrol positif dengan kelompok dosis II ($p = 0,267$) dan dosis III ($p = 0,510$). Ekstrak jeruk nipis (*Fructus Citrus aurantifolia*) memiliki efek antipiretik terhadap mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi demam menggunakan vaksin DPT-Hb.

Kata kunci: Antipiretik, jeruk nipis, flavonoid, prostaglandin

ABSTRACT

Fever is characterized by an increase in body temperature above the normal body temperature of 36-37 °C. Fever ranks second from symptoms that people often complain about after pain. The general public, has long known traditional ingredients used to reduce fever. One type of traditional ingredient that is often used as a fever reliever is lime. Lime plants have the potential as an antipyretic because they contain flavonoids. This study aims to determine the presence or absence of antipyretic effects of lime extract (*Fructus Citrus aurantifolia*) on fever-induced mice (*Mus musculus*) by injecting the DPT-Hb vaccine. This research is *true experimental* with a *pre test-post test with control group design*. 25 mice of approximately 3 months were divided into 5 groups namely negative control group (aquades), positive control group (paracetamol), dose group I (1% lime extract), dose II group (2% lime extract), and group dose III (4% lime extract). The five groups were then induced by fever by injecting the DPT-Hb Vaccine 0.2 cc intramuscularly. Temperature measurements were carried out at the beginning of the study 2 hours after fever induction, and every 15 minutes until the 120th minute after treatment. The results were analyzed by *one-way ANOVA* test followed by *post hoc* test. The results of the *one-way ANOVA* test obtained p value = 0.001, which means that there were significant differences in the temperature decrease in the five treatment groups. Then from the results of the *post hoc* test it can be concluded that there is a significant difference in temperature decline between the positive control group and the negative control group ($p = 0,000$) and group I dose ($p = 0,002$), the dose II group with the negative control group ($p = 0,001$) and group I dose ($p = 0,038$), and group dose III with negative control group ($p = 0,000$) and group I dose ($p = 0,013$). There was no significant difference in temperature reduction between the positive control group and the dose II group ($p = 0,267$) and the third dose ($p = 0,510$). Lime extract (*Fructus Citrus aurantifolia*) has an antipyretic effect on fever-induced mice (*Mus musculus*) using the DPT-Hb vaccine.

Key words: Antipyretic, lime, flavonoid, prostaglandine

PENDAHULUAN

Demam adalah respons kompleks yang dihasilkan oleh kondisi inflamasi infeksius dan non-infeksius dan dimanifestasikan terutama sebagai peningkatan suhu tubuh sekitar 1 – 4 °C^[1]. Proses terjadinya demam dimulai dari stimulasi sel-sel darah putih (monosit, limfosit, dan neutrofil) oleh pirogen eksogen baik berupa toksin, mediator inflamasi, atau reaksi imun. Sel-sel darah putih tersebut akan mengeluarkan zat kimia yang dikenal dengan pirogen endogen (IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN). Pirogen eksogen dan pirogen endogen akan merangsang endotelium hipotalamus untuk membentuk prostaglandin. Prostaglandin yang terbentuk kemudian akan meningkatkan patokan termostat dipusat termoregulasi hipotalamus. Hipotalamus akan menganggap suhu sekarang lebih rendah dari suhu patokan yang baru sehingga ini memicu mekanisme-mekanisme untuk meningkatkan panas seperti menggigil akan terjadi peningkatan produksi panas dan penurunan pengurangan panas yang pada akhirnya akan menyebabkan suhu tubuh naik kepatokan yang baru tersebut^[2-3]. Demam bermanfaat karena timbul dan menetap sebagai respon terhadap infeksi dan penyakit lain. Namun, jika suhu terlalu tinggi, akan berbahaya^[4]. Gejala demam dapat diatasi dengan obat antipiretik. Ketika gejala demam muncul, umumnya orang akan menggunakan parasetamol, aspirin dan ibuprofen untuk mencegah kenaikan suhu tubuh lebih lanjut^[5]. Vaksin DPT-Hb mengandung antigen Difteri, Tetanus, dan *whole-cell* Pertussis (*DTwP*). Efek samping yang sering timbul setelah pemberian vaksin ini adalah demam^[6-7].

Jeruk nipis adalah buah yang dekat dengan kehidupan sehari-hari kita. Jeruk nipis sudah dikenal nenek moyang kita sejak berabad silam. Jeruk telah lama dikenal sebagai buah yang sangat kaya akan vitamin dan mineral^[8]. Dalam kandungan 100 gr jeruk nipis, terdapat kalori sebanyak 51 kalori; protein 0,9; lemak 0,2 gr; karbohidrat 11,4 gr; kalsium 33 mg;

fosfor 23 mg; besi 0,4 mg; hidrat arang 12,4 gr; vitamin B10,04 mg; mineral 0,5 gr; air 86 gr dan asam askorbat 49 mg^[9]. Asam-asam lain yang juga terkandung di dalamnya adalah asam sitrat, asam amino (triotifan, lisin), minyak atsiri (sitril, limonen, felandren, lemon kamfer, kadinen, linali-asetat, aktilaldehid, nildehid, sitral), damar, glikosida, asam sitrum^[10]. Jeruk nipis juga mengandung senyawa saponin dan flavonoid yaitu hesperidin (hesperetin 7-rutinosida), tangeretin, naringin, eriocitrin, dan eriocitroside. Flavonoid yang dikandung jeruk nipis memiliki efek antipiretik^[8].

METODE

Penelitian ini bersifat *true* eksperimental dengan rancangan *pre test-post test with control group design*, menggunakan 25 ekor mencit sehat, berat 20-25 gram. Ekstrak yang digunakan adalah ekstrak jeruk nipis adalah ekstrak yang dibuat dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%, yang merupakan pelarut sempurna untuk flavonoid. Sebelum pengujian efek antipiretik, mencit diadaptasikan selama 6 hari di tempat percobaan. Pada hari pengujian, mencit dipuasakan 6 jam sebelum perlakuan. Mencit kemudian dibagi menjadi 5 kelompok secara acak, masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor. Temperatur rektal mencit diukur terlebih dahulu untuk mengetahui temperatur normal kemudian mencit diinduksi demam menggunakan vaksin DPT-Hb 0,2 cc intramuskular. Untuk mengetahui berapa derajat peningkatan suhu tubuh setelah penyuntikan vaksin, maka 2 jam setelah dilakukan penyuntikan, suhu rektal mencit diukur lagi. Perlakuan untuk masing-masing kelompok adalah sebagai berikut: kelompok 1 mendapat 1 ml larutan akuades peroral, kelompok 2 mendapat larutan asetaminofen peroral dengan dosis 1,8 mg/20 gr, kelompok 3 mendapat ekstrak jeruk nipis dengan konsentrasi dosis 1%, kelompok 4 mendapat ekstrak jeruk nipis dengan konsentrasi dosis

2%, kelompok 5 mendapat ekstrak jeruk nipis dengan konsentrasi dosis 4%. Lima belas menit setelah perlakuan, suhu rektal diukur lagi, sampai percobaan pada menit ke 120 dengan interval 15 menit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengukuran suhu rektal mencit (tabel 1), suhu awal pada semua kelompok tampak relatif sama. Setelah dilakukan induksi demam dengan vaksin DPT-Hb, suhu meningkat pada setiap kelompok. Terdapat perbedaan antara suhu sebelum injeksi dan setelah injeksi vaksin. Hal ini berarti vaksin bekerja dengan baik dalam menaikkan suhu

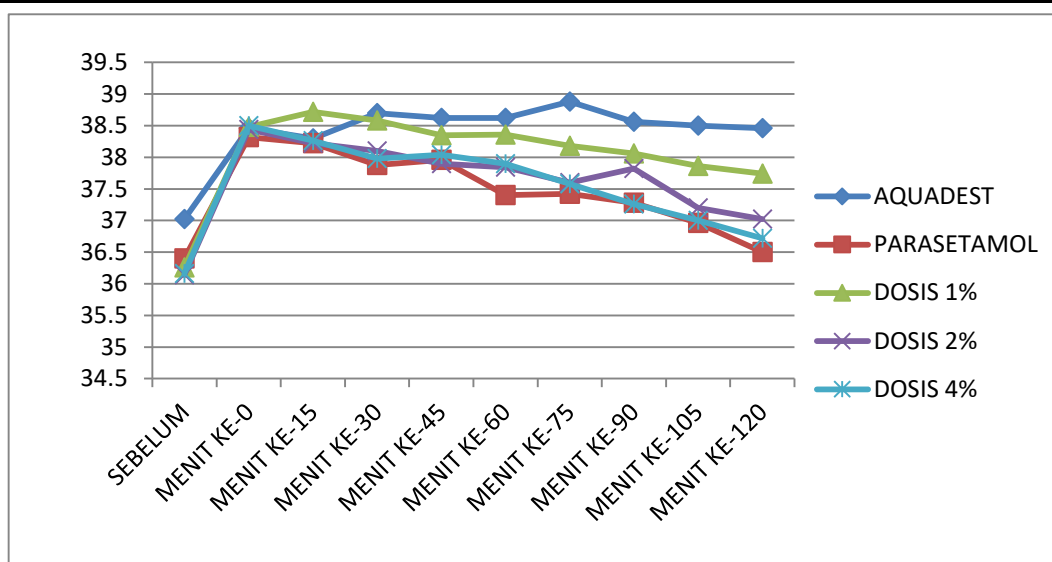
mencit. Vaksin DPT-Hb digunakan untuk menginduksi demam karena vaksin ini mengandung antigen Difteri, Tetanus, dan *whole-cell* Pertussis (*DTwP*). Unsur pertusis dalam vaksin yang berasal dari semua kuman sel (*whole cell*) sering menyebabkan efek samping berupa demam tinggi atau kejang. Bagian pertusis inilah yang berperan sebagai bahan yang meningkatkan terbentuknya sitokin pirogen seperti interleukin-1^[6-7]. Peningkatan interleukin-1 (IL-1) menginduksi pembentukan PGE2 di hipotalamus dan menaikkan *set point* termostat tubuh sehingga menimbulkan demam^[4].

Tabel 1. Hasil Pengukuran Suhu Rektal Rata-Rata Mencit Sebelum Dan Setelah Perlakuan

| Kelompok Waktu | Kontrol (-) | Kontrol (+) | Dosis I | Dosis II | Dosis III |
|------------------------|-------------|-------------|---------|----------|-----------|
| t_a | 37,02 | 36,40 | 36,26 | 36,14 | 36,16 |
| t₀ | 38,46 | 38,32 | 38,48 | 38,44 | 38,50 |
| t₁₅ | 38,3 | 38,22 | 38,72 | 38,22 | 38,26 |
| t₃₀ | 38,70 | 37,88 | 38,58 | 38,10 | 37,98 |
| t₄₅ | 38,62 | 37,96 | 38,35 | 37,90 | 38,04 |
| t₆₀ | 38,62 | 37,40 | 38,36 | 37,84 | 37,9 |
| t₇₅ | 38,88 | 37,42 | 38,18 | 37,60 | 37,58 |
| t₉₀ | 38,56 | 37,28 | 38,06 | 37,82 | 37,26 |
| t₁₀₅ | 38,50 | 36,96 | 37,86 | 37,20 | 37,00 |
| t₁₂₀ | 38,46 | 36,50 | 37,74 | 37,02 | 36,72 |

Keterangan: Kontrol (-) : Kelompok kontrol negatif (Aquadest 1 ml), Kontrol (+) : Kelompok kontrol positif (Parasetamol 1,8 mg), Dosis I : Kelompok ekstrak jeruk nipis dosis I (1%), Dosis II : Kelompok ekstrak jeruk nipis dosis II (2%), Dosis III : Kelompok ekstrak jeruk nipis dosis III (4%). t_a : Pengukuran suhu

rektal sebelum penyuntikan vaksin DPT-Hb, t₀ : Pengukuran suhu rektal 2 jam setelah penyuntikan vaksin DPT-Hb, t₁₅-t₁₂₀ : Pengukuran suhu rektal menit ke-15 hingga menit ke-120 setiap 15 menit setelah perlakuan.



Gbr 1. Grafik rata-rata suhu rektal mencit pada beberapa titik waktu (Sumber : data primer)

Berdasarkan gambar 1, pada kelompok yang diberikan parasetamol terjadi penurunan suhu rata-rata setelah perlakuan dimulai dari menit ke-30 sampai menit-ke-120. Konsentrasi parasetamol tertinggi dlm plasma dicapai dalam waktu 30 menit dan waktu praruh plasma antara 1-3 jam [5, 11]. Kandungan asetaminofen pada parasetamol memiliki efek antipiretik yang tinggi dibandingkan

efek analgesik dan antiinflamasinya dengan cara menghambat ezim siklooksigenase (COX). Asetaminofen merupakan penghambat prostaglandin yang lemah dengan cara menghambat COX-1 dan COX-2 di jaringan perifer. Sifat antipiretik dari asetaminofen dikarenakan efek langsung ke pusat pengaturan panas di hipotalamus yang mengakibatkan vasodilatasi perifer, berkeringat, dan pembuangan panas [5].

Pada kelompok yang diberikan ekstrak jeruk nipis dosis I, dosis II, dan dosis III juga terjadi penurunan suhu rata-rata setelah perlakuan dimulai dari menit ke-30 sampai menit-ke-120. Pada kelompok ekstrak dosis I terjadi penurunan suhu rata-rata setelah perlakuan dari menit ke-30 dan pada menit seterusnya, namun penurunan suhu relatif kecil karena konsentrasinya kecil sehingga metabolit

sulit untuk menghambat pembentukan prostaglandin. Pada kelompok ekstrak dosis II dan III, penurunan suhu rata-rata lebih baik daripada dosis I, tapi pada menit ke-45 terjadi peningkatan suhu pada kelompok dosis III karena kemungkinan terjadi karena pengaruh bias yang diakibatkan oleh faktor psikologis seperti stres yang dialami mencit akibat pengukuran suhu yang berulang pada rektal, sensitivitas terhadap zat yang telah diberikan, kondisi lambung mencit, dan juga daya absorpsi terhadap obat. Faktor lain seperti lingkungan, keadaan patologi yang dapat mengakibatkan efek obat menjadi menurun atau meningkat, dan alat yang digunakan (pengaruh baterai dan suhu lingkungan) [12]. Jeruk nipis mengandung senyawa saponin dan flavonoid yaitu hesperidin (hesperetin 7-rutinosida), tangeretin, naringin, eriocitrin, dan eriocitroside. Hesperidin bermanfaat untuk antiinflamasi, antioksidan, dan menghambat sintesis prostaglandin [8]. Flavonoid sebagai antipiretik bekerja seperti aminobenzen yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin. Penghambatan enzim siklooksigenase menyebabkan penurunan produksi prostaglandin sehingga *set point* termostat tubuh di hipotalamus

diturunkan kembali dan demam dapat turun [2,13].

Efek flavonoid terhadap bermacam-macam organisme sangat banyak macamnya dan dapat menjelaskan mengapa tumbuhan yang mengandung flavonoid dipakai dalam pengobatan tradisional. Flavanoid mempunyai efek antipiretik karena kemampuannya dalam menghambat reaksi siklogsisigenase yang dapat berpengaruh luas terhadap biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator pembentukan demam sehingga dapat menurunkan demam. Prostaglandin berperan penting dalam peningkatan *hypothalamic therm set point*. Mekanisme penghambatan inilah yang menerangkan efek antipiretik dari flavonoid [11, 14].

Tabel 2. Hasil uji *post-hoc*

| Kelompok | Kelompok Pembeding | <i>p</i> |
|-------------|--------------------|----------|
| Aquadest | parasetamol | 0,000 |
| | ekstrak 1% | 0,164 |
| | ekstrak 2% | 0,001 |
| | ekstrak 4% | 0,000 |
| Parasetamol | aquadest | 0,000 |
| | ekstrak 1% | 0,002 |
| | ekstrak 2% | 0,267 |
| | ekstrak 4% | 0,510 |
| Dosis I | aquadest | 0,164 |
| | Parasetamol | 0,002 |
| | ekstrak 2% | 0,038 |
| | ekstrak 4% | 0,013 |
| Dosis II | aquadest | 0,001 |
| | parasetamol | 0,267 |
| | ekstrak 1% | 0,038 |
| | ekstrak 4% | 0,648 |
| Dosis III | aquadest | 0,000 |
| | Parasetamol | 0,510 |
| | ekstrak 1% | 0,013 |
| | ekstrak 2% | 0,648 |

Data penurunan suhu kemudian dianalisis menggunakan uji *one-way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan penurunan suhu antara kelima kelompok perlakuan dan diperoleh nilai *p* = 0,001 yang artinya terdapat perbedaan penurunan suhu yang bermakna pada kelima kelompok perlakuan. Untuk mengetahui letak

perbedaan bermakna (*p*<0,05) antara kelompok perlakuan maka dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Dari hasil uji *post hoc* (tabel 2) dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan penurunan suhu yang bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif (*p* = 0,000) dan kelompok dosis I (*p* = 0,002), kelompok dosis II dengan kelompok kontrol negatif (*p* = 0,001) dan kelompok dosis I (*p* = 0,038), dan kelompok dosis III dengan kelompok kontrol negatif (*p* = 0,000) dan kelompok dosis I (*p* = 0,013). Hal ini dikarenakan kelompok kontrol negatif tidak memiliki aktivitas antipiretik, sedangkan jumlah flavonoid dalam dosis I belum mencukupi untuk memberikan efek penurunan suhu yang lebih signifikan. Tidak terdapat perbedaan penurunan suhu yang bermakna antar kelompok kontrol positif dengan kelompok dosis II (*p* = 0,267) dan dosis III (*p* = 0,510). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas dosis II dan III sama dengan kontrol positif (parasetamol). Hasil penelitian ini senada dengan hasil yang didapatkan Amila (2012) bahwa jeruk nipis memiliki aktivitas antipiretik yang terlihat dari kenaikan suhu yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif walaupun belum memberikan perbedaan penurunan suhu yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol positif [15].

KESIMPULAN

Ekstrak jeruk nipis (*Citrus aurantifolia L.*) memiliki efek antipiretik terhadap mencit (*Mus musculus*) yang telah diinduksi demam dengan penyuntikan vaksin DPT-Hb. Terdapat perbedaan penurunan suhu yang bermakna antara parasetamol, dosis ekstrak jeruk nipis 2%, dan dosis ekstrak jeruk nipis 4% dengan kontrol negatif (aquadest) dan dosis ekstrak jeruk nipis 1%. Tidak terdapat perbedaan penurunan suhu bermakna antara parasetamol dengan dosis ekstrak jeruk nipis 2% serta dosis ekstrak jeruk nipis 4%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saper C.B., Breder C.D., Flier J.S., Underhill L.H. *N Engl J Med : The neurologic basis of fever*, 1994; 330:1880–1886.
2. Sherwood, L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem Edisi 9*. 2018. Jakarta : EGC.
3. Dinarello C.A. and Gelfand J.A. *Fever and hyperthermia. Harrisons principles of internal medicine*. 2005;16(1):104.
4. Ganong, W.F. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Edisi 24)*. 2015. Jakarta : ECC.
5. Katzung, B.G., Masters, S.B., and Trevor A.J. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12*. 2014. Jakarta : EGC.
6. Cahyon, S.B., Verawati, R.S., Lusi R.A., Kurniati, D. *Vaksinasi*. 2010. Yogyakarta : Kaninus.
7. World Health Organization. *Global Vaccine Safety Essential Medicines & Health Products : Information Sheet Observed Rate Of Vaccine Reactions Diphtheria, Pertussis, Tetanus Vaccines*. 2014. Switzerland.
8. Dewi, D. *Khasiat dan Manfaat Jeruk Nipis*. 2012. Surabaya : Stomata.
9. Agoes, A.H. *Tanaman Obat Indonesia Jilid 2*. 2010. Jakarta : Salemba Medika.
10. Prasetyono, D.S. *Daftar Tanaman Obat Ampuh di sekitar Kita*. 2012. Yogyakarta : FlashBook.
11. Freddy, I.W. *Farmakologi dan Terapi : Analgesik, Antipiretik, Anti Inflamasi Non Steroid dan Obat Pirai (Edisi 5)*. 2007: 209-217. Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
12. Zulfa, NRA., Sastramihardja, HS., Dewi, MK., 2017. Uji Efek Antipiretik Ekstrak Air Umbi Bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) pada Mencit (*Mus musculus*) Model Hiperpireksia, Bandung Meeting on Global Medicine & Health (BaMGMH), Vol. 1 No. 1., Bandung.
13. Guyton, A.C. and John, E.H. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. 2007. EGC, Jakarta : EGC.
14. Robinson, T. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Terjemahan oleh Kosasih Padmawinata. 1995. Bandung : Penerbit ITB.
15. Gadri, A., Rusnadi, R., dan Lukmayani, Y. Uji Efek Antipiretik Jus Jeruk Nipis pada Tikus Putih Galur Sprague Dawley Sel kelamin. *MIMBAR, Jurnal Sosial dan Pembangunan*, 2008; 24(1): 29-35.