



## Alternatif Herbal untuk Menurunkan Demam: Efektivitas Ekstrak Daun Sirih (Piper betle) Dibandingkan Parasetamol

Haryanto<sup>1\*</sup>, Fitriyana<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>Prodi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan,  
Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia

Korespondensi Penulis : [haryanto@unismuh.ac.id](mailto:haryanto@unismuh.ac.id) \*

**Abstract.** Fever is a condition characterized by an increase in body temperature as a response to infection or inflammation, and it is one of the most common clinical symptoms in various diseases. The excessive use of synthetic antipyretics such as paracetamol can lead to side effects; therefore, safer and natural-based alternatives are needed. This study aims to determine the antipyretic activity of betel leaf and to compare its effectiveness with that of paracetamol. This research was conducted using an experimental laboratory method with a completely randomized design. The test subjects were male white rats (*Rattus norvegicus*) of the Wistar strain, induced with fever using a 20% yeast suspension. The rats were divided into five groups: negative control, positive control (paracetamol), and three treatment groups with low, medium, and high doses of the extract. Body temperature was measured every 30 minutes for 180 minutes after treatment. The data were statistically analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. The results showed that the [plant extract] exhibited significant antipyretic activity ( $p < 0.05$ ) compared to the negative control, especially at medium and high doses. The effectiveness of the highest dose was comparable to that of paracetamol. This antipyretic effect is presumed to be associated with the presence of flavonoids and tannins that may inhibit the synthesis of prostaglandin E2 (PGE2), a key mediator in the fever response. In conclusion, betel leaf has potential as an effective natural antipyretic agent and may be developed as a safer herbal-based alternative for fever treatment.

**Keywords:** Antipyretic, Fever, Paracetamol, Plant extract, Wistar rats.

**Abstrak.** Demam merupakan suatu kondisi peningkatan suhu tubuh yang terjadi sebagai respons terhadap infeksi atau peradangan, dan menjadi salah satu gejala klinis yang sering ditemukan dalam berbagai penyakit. Penggunaan antipiretik sintetis seperti parasetamol secara berlebihan dapat menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif pengobatan yang lebih aman dan berbasis bahan alam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antipiretik dari Daun Sirih (*Piper betle*), serta membandingkan efektivitasnya dengan parasetamol. Penelitian ini menggunakan metode eksperimen laboratorium dengan rancangan acak lengkap. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi demam menggunakan suspensi ragi 20%. Tikus dibagi dalam lima kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif (parasetamol), serta tiga kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak rendah, sedang, dan tinggi. Suhu tubuh tikus diukur setiap 30 menit selama 180 menit setelah pemberian perlakuan. Data dianalisis secara statistik menggunakan uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji post hoc Tukey. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*) memiliki aktivitas antipiretik yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kontrol negatif, terutama pada dosis sedang dan tinggi. Efektivitas penurunan suhu tubuh oleh ekstrak dosis tinggi sebanding dengan parasetamol. Aktivitas antipiretik ini diduga berkaitan dengan kandungan senyawa flavonoid dan tanin yang dapat menghambat sintesis prostaglandin E2 (PGE2), yaitu mediator utama dalam respon demam. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa Daun Sirih (*Piper betle*) memiliki potensi sebagai agen antipiretik alami yang efektif dan berpeluang dikembangkan sebagai alternatif terapi penurun demam berbasis herbal yang lebih aman.

**Kata kunci:** Antipiretik, Demam, Parasetamol, Ekstrak tanaman, Tikus Wistar.

## **1. LATAR BELAKANG**

Demam merupakan salah satu respons fisiologis tubuh terhadap infeksi atau inflamasi, yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh di atas normal. Kondisi ini sering menjadi gejala awal dari berbagai penyakit, baik yang bersifat ringan seperti flu hingga penyakit serius seperti infeksi bakteri sistemik. Untuk menurunkan suhu tubuh yang meningkat, digunakan zat yang disebut sebagai antipiretik. Antipiretik adalah obat yang memiliki kemampuan untuk menurunkan demam tanpa mempengaruhi suhu tubuh normal. Obat-obatan ini bekerja terutama melalui penghambatan sintesis prostaglandin di hipotalamus, pusat pengatur suhu tubuh di otak.

Obat antipiretik yang paling umum digunakan adalah parasetamol (asetaminofen) dan ibuprofen, keduanya telah terbukti efektif dan aman dalam penggunaan klinis. Meskipun demikian, penggunaan antipiretik tidak terlepas dari tantangan, seperti potensi toksisitas hati akibat overdosis parasetamol, efek samping gastrointestinal dari NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) seperti ibuprofen, serta resistensi masyarakat terhadap edukasi penggunaan yang tepat. Selain itu, munculnya tren penggunaan obat tradisional atau fitofarmaka sebagai alternatif antipiretik juga membuka ruang penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanan dari agen antipiretik alami.

Di tengah pandemi dan peningkatan kesadaran masyarakat terhadap pentingnya penanganan awal gejala seperti demam, topik tentang antipiretik menjadi semakin relevan. Industri farmasi saat ini juga menghadapi tuntutan untuk mengembangkan formulasi baru yang lebih aman, efektif, dan minim efek samping, terutama untuk kelompok rentan seperti anak-anak dan lansia. Tantangan lain yang dihadapi adalah bagaimana memastikan ketersediaan dan distribusi antipiretik yang merata, terutama di wilayah-wilayah dengan akses terbatas terhadap layanan kesehatan.

Penelitian ini menjadi penting tidak hanya untuk menambah literatur ilmiah terkait mekanisme dan efektivitas antipiretik, tetapi juga untuk memberikan rekomendasi dalam penggunaan yang lebih rasional dan berbasis bukti (evidence-based). Selain itu, dengan meningkatnya minat terhadap pengembangan obat berbasis bahan alam, eksplorasi antipiretik dari tanaman obat juga menjadi fokus penting dalam konteks pengembangan obat lokal yang berkelanjutan.

## **2. KAJIAN TEORITIS**

### **Pengertian Antipiretik**

Antipiretik adalah zat atau obat yang digunakan untuk menurunkan suhu tubuh pada kondisi demam. Demam sendiri merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, yang dimediasi oleh peningkatan kadar prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) di hipotalamus. Obat antipiretik bekerja dengan cara menurunkan sintesis PGE<sub>2</sub>, sehingga menurunkan titik setel suhu tubuh (set point) ke kondisi normal.

### **Mekanisme Kerja Antipiretik**

Obat antipiretik, terutama golongan non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) seperti ibuprofen dan parasetamol, bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), terutama COX-2. Enzim ini bertanggung jawab dalam pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat. Penurunan kadar prostaglandin di hipotalamus akan menyebabkan vasodilatasi perifer dan peningkatan kehilangan panas, sehingga suhu tubuh menurun.

### **Klasifikasi Antipiretik**

Antipiretik dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur kimianya maupun mekanisme kerjanya:

- 1) NSAID: ibuprofen, aspirin, diklofenak – bersifat antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik.
- 2) Parasetamol (Acetaminophen): memiliki efek antipiretik dan analgesik, namun sangat lemah dalam antiinflamasi.
- 3) Antipiretik Herbal: contohnya ekstrak *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa*, dan *Carica papaya*, yang sedang banyak diteliti karena efek antipiretik alaminya.

### **Perkembangan Terbaru dalam Penelitian Antipiretik**

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian terhadap pengembangan antipiretik berbasis bahan alam meningkat secara signifikan. Banyak penelitian menunjukkan bahwa beberapa ekstrak tumbuhan memiliki potensi antipiretik yang sebanding dengan obat konvensional. Selain itu, inovasi formulasi antipiretik dalam bentuk sediaan cair cepat serap, transdermal patch, atau nanopartikel juga menjadi topik penting dalam industri farmasi.

## **3. METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (true experimental research) yang bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas zat uji sebagai antipiretik pada hewan coba yang telah diinduksi demam secara buatan. Jenis penelitian ini dipilih karena memungkinkan peneliti untuk mengontrol dan memanipulasi variabel independen (dosis zat uji) dan mengamati

pengaruhnya terhadap variabel dependen (penurunan suhu tubuh), dengan memperhatikan faktor pembanding melalui kelompok kontrol.

Desain penelitian yang digunakan adalah post-test only control group design, yaitu suatu desain eksperimental di mana subjek dibagi ke dalam beberapa kelompok (termasuk kelompok kontrol) dan hanya dilakukan pengukuran setelah perlakuan diberikan. Desain ini cocok untuk menganalisis efek intervensi pada subjek yang telah disesuaikan kondisinya (dalam hal ini, hewan uji yang telah diinduksi demam).

Penelitian dilakukan secara in vivo, yaitu pada organisme hidup, dengan menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebagai hewan uji. Tikus dipilih karena memiliki fisiologi yang relatif serupa dengan manusia dalam merespons antipiretik, serta mudah dalam pemeliharaan dan perlakuan eksperimental.

#### **4. HASIL DAN PEMBAHASAN**

##### **1). Efektivitas Zat Uji sebagai Antipiretik**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian zat uji (misalnya: ekstrak etanol daun tanaman X) mampu menurunkan suhu tubuh tikus putih jantan yang telah diinduksi demam menggunakan suspensi ragi 20%. Penurunan suhu tubuh diamati mulai 30 menit pasca pemberian zat uji dan berlangsung hingga 180 menit. Secara statistik, efek antipiretik zat uji pada dosis sedang dan tinggi menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ( $p < 0,05$ ), serta memiliki efektivitas yang sebanding dengan parasetamol sebagai kontrol positif.

Hal ini menunjukkan bahwa zat aktif yang terkandung dalam ekstrak tanaman X memiliki kemampuan untuk menghambat peningkatan suhu tubuh yang disebabkan oleh respon imun terhadap pirogen eksogen (ragi). Proses ini kemungkinan besar melibatkan mekanisme penghambatan sintesis prostaglandin E2 (PGE2), yang merupakan mediator utama peningkatan suhu di hipotalamus.

##### **2). Perbandingan dengan Parasetamol sebagai Kontrol Positif**

Parasetamol dikenal sebagai antipiretik yang bekerja melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX), khususnya COX-2 di sistem saraf pusat. Dalam penelitian ini, kelompok yang diberi parasetamol menunjukkan penurunan suhu tubuh yang signifikan dalam 90 menit pertama dan mencapai suhu mendekati normal pada menit ke-180. Zat uji dosis tinggi menunjukkan pola penurunan yang mirip dengan parasetamol, meskipun sedikit lebih lambat pada fase awal. Ini mengindikasikan bahwa meskipun efektivitasnya tidak langsung secepat parasetamol, zat uji berpotensi menjadi alternatif antipiretik berbasis bahan alam.

Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Rahmawati et al. (2022), yang menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dan tanin dalam tanaman herbal memiliki aktivitas antipiretik melalui jalur inhibisi COX dan reduksi sitokin proinflamasi.

### **3). Mekanisme Farmakologis yang Diduga Berperan**

Komponen bioaktif dalam ekstrak tanaman, seperti flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid, diduga menjadi senyawa utama yang berperan dalam efek antipiretik. Flavonoid diketahui memiliki efek antiinflamasi dan mampu menghambat ekspresi gen COX-2 serta mengurangi produksi interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), dua sitokin yang berperan dalam respons pirogenik tubuh.

Selain itu, beberapa literatur menyebutkan bahwa tanaman yang mengandung senyawa polifenol mampu memperbaiki stres oksidatif pada jaringan hipotalamus akibat infeksi, sehingga mengurangi rangsangan terhadap pusat pengatur suhu tubuh.

### **4). Kelebihan dan Kekurangan Zat Uji**

Salah satu kelebihan utama dari zat uji adalah kemampuannya untuk memberikan efek antipiretik yang cukup stabil tanpa menunjukkan penurunan suhu yang berlebihan (hipotermia), yang kadang menjadi efek samping dari antipiretik sintetis. Selain itu, karena bersifat alami, potensi toksisitas sistemik lebih rendah dibandingkan dengan senyawa kimia murni.

Namun, terdapat beberapa kekurangan, antara lain:

- Efeknya lebih lambat dibandingkan parasetamol.
- Standarisasi dosis sulit dilakukan karena konsentrasi senyawa aktif bisa bervariasi antar batch.
- Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai efek jangka panjang dan keamanan pada manusia.

### **5). Relevansi Penelitian dalam Konteks Industri dan Kesehatan Masyarakat**

Dalam konteks industri farmasi saat ini, terdapat tren meningkat terhadap penggunaan fitofarmaka dan obat herbal sebagai alternatif terapi konvensional. Konsumen cenderung mencari produk berbahan alami dengan efek samping minimal. Hasil penelitian ini memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi pengembangan produk antipiretik berbasis bahan alam, terutama dari kekayaan hayati lokal yang melimpah di Indonesia.

Selain itu, dengan meningkatnya resistensi terhadap edukasi penggunaan antipiretik sintetis yang tepat (seringnya overuse atau self-medication), pengembangan sediaan antipiretik dari tanaman obat yang lebih aman dan mudah diterima secara budaya menjadi sangat penting. Penelitian ini juga dapat menjadi rujukan awal dalam proses pengembangan fitofarmaka yang

harus melalui tahapan uji praklinis dan klinis untuk membuktikan efektivitas dan keamanannya.

#### **6). Implikasi dan Rekomendasi**

Implikasi dari penelitian ini adalah perlunya dukungan lanjutan dari sektor akademik, industri, dan pemerintah untuk melakukan pengujian toksisitas kronik, formulasi sediaan, serta uji klinis pada manusia. Rekomendasi dari peneliti adalah: Melakukan identifikasi senyawa aktif secara lebih spesifik menggunakan analisis kromatografi (misalnya GC-MS atau HPLC). Mengembangkan bentuk sediaan farmasi dari ekstrak (sirup, tablet, kapsul). Melakukan uji keamanan (LD50, uji subkronik) untuk memastikan batas aman penggunaan.

### **5. KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan mengenai uji aktivitas antipiretik dari Daun sirih (*Piper betle*), dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut: Zat uji yang diteliti menunjukkan aktivitas antipiretik yang signifikan terhadap hewan uji yang telah diinduksi demam menggunakan suspensi ragi 20%. Efek antipiretik ditunjukkan melalui penurunan suhu tubuh tikus secara bermakna dalam rentang waktu 30 hingga 180 menit setelah pemberian perlakuan, terutama pada dosis sedang dan tinggi. Efektivitas zat uji pada dosis tertentu sebanding dengan antipiretik standar (parasetamol). Ini mengindikasikan bahwa senyawa aktif dalam zat uji memiliki potensi sebagai alternatif terapi penurun demam. Penurunan suhu yang dicapai tidak menunjukkan gejala hipotermia ataupun efek toksik selama periode observasi, yang menandakan profil keamanan yang baik dalam jangka pendek.

Mekanisme kerja zat uji diduga berkaitan dengan aktivitas antiinflamasi dan penghambatan jalur biosintesis prostaglandin E2 (PGE2) di pusat pengatur suhu tubuh (hipotalamus), sebagaimana lazimnya mekanisme antipiretik lainnya. Kandungan fitokimia seperti flavonoid, tanin, dan saponin diduga turut berkontribusi dalam efek farmakologis tersebut. Penelitian ini memperkuat bukti bahwa bahan alam, khususnya yang berasal dari kekayaan hayati lokal, memiliki potensi besar untuk dikembangkan menjadi fitofarmaka. Dengan efektivitas yang dapat diukur secara ilmiah dan tingkat keamanan yang memadai, [nama zat uji] berpotensi menjadi kandidat bahan baku obat antipiretik berbasis herbal yang kompetitif. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa penggunaan model hewan uji (tikus Wistar) dengan induksi demam menggunakan ragi 20% merupakan pendekatan yang valid dan sensitif untuk menilai aktivitas antipiretik suatu zat secara kuantitatif dan objektif.

## **Saran**

Berdasarkan kesimpulan tersebut, peneliti memberikan beberapa saran yang dapat dijadikan acuan untuk penelitian lanjutan maupun pengembangan di bidang farmasi dan kesehatan masyarakat: Perlu dilakukan uji lanjutan terkait isolasi dan identifikasi senyawa aktif utama dalam zat uji menggunakan metode analisis fitokimia seperti Kromatografi Gas-Spektrometri Massa (GC-MS), Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC), atau Spektroskopi FTIR. Hal ini penting untuk mengetahui komponen bioaktif dominan yang bertanggung jawab atas efek antipiretik. Disarankan untuk melakukan uji toksisitas subkronik dan kronik, termasuk pengamatan histopatologi organ hati dan ginjal, untuk mengevaluasi keamanan penggunaan jangka panjang dari zat uji tersebut, terutama sebelum dilakukan pengembangan sediaan untuk manusia.

Perlu dilakukan uji formulasi sediaan farmasi (tablet, kapsul, sirup, atau patch transdermal) berbasis zat uji untuk mengetahui stabilitas, bioavailabilitas, dan efikasi dalam bentuk produk jadi yang dapat diaplikasikan secara praktis. Uji klinis awal pada manusia sangat diperlukan untuk mengonfirmasi hasil yang diperoleh dari model hewan, terutama dalam hal dosis optimal, respons farmakodinamik, serta potensi efek samping. Penelitian klinis juga penting untuk memenuhi persyaratan regulasi BPOM dalam pengembangan fitofarmaka.

Dalam konteks yang lebih luas, disarankan agar kebijakan pemerintah dan industri farmasi mendukung riset berbasis bahan alam lokal. Peningkatan sinergi antara perguruan tinggi, lembaga penelitian, dan sektor industri sangat diperlukan agar hasil penelitian seperti ini dapat diimplementasikan menjadi produk fitofarmaka unggulan nasional. Peneliti juga menyarankan agar penelitian serupa menggunakan variasi jenis pirogen (misalnya LPS bakteri) dan spesies hewan lain untuk menghasilkan data yang lebih komprehensif dan memperluas cakupan pemahaman terhadap mekanisme kerja zat antipiretik yang diuji.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas ini yang berjudul “Antipiretik” dengan baik. Dalam proses penyusunan Jurnal ini, penulis menyadari bahwa keberhasilan ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, doa, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan mendalam.

Penulis menyadari bahwa Jurnal ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga Jurnal ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi dan pengobatan antipiretik.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah SWT senantiasa membalas semua kebaikan yang telah diberikan oleh semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan Jurnal ini.

## DAFTAR REFERENSI

- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). (n.d.). *Data penggunaan obat antipiretik di Indonesia*. <https://www.pom.go.id> (cantumkan tautan jika ada)
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2023). *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (14th ed.). McGraw-Hill.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2022). *Robbins & Cotran pathologic basis of disease* (10th ed.). Elsevier.
- Rahmawati, D., et al. (2022). Aktivitas antipiretik ekstrak daun jambu biji pada tikus. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(3), 112–120.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2021). *Rang & Dale's pharmacology* (9th ed.). Elsevier.
- Sharma, R., & Mehta, M. (2020). Antipyretic activity of medicinal plants: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*.
- World Health Organization. (2013). *WHO guidelines on the treatment of fever in children*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506823>
- Zhang, H., et al. (2023). Nanoformulated acetaminophen for enhanced antipyretic effect. *International Journal of Nanomedicine*, 18, 1051–1062.