

Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etil Asetat Daun Seligi (*Phyllanthus buxifolius* Muell.Arg) Pada Mencit Jantan Galur Swiss

SIWI HASTUTI*, SUSI ENDRAWATI

Program Studi Farmasi, Politeknik Kesehatan Bhakti Mulia, Sukoharjo, Jawa Tengah

Diterima: 5 September 2015 - Disetujui: 1 Februari 2016
© 2016 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Seligi (*Phyllanthus buxifolius* Muell. Arg) empirically proven to reduce pain and swelling in joints. The research of analgesic activity and antiinflammatory of seligi leaves was done, however antipyretic research not be found. The aim of this research was to examine the effect of ethyl acetate extract from seligi leaves as antipyretic on white male mice strain Swiss induced with DTP-HB-Hib vaccine. Ethyl acetate extract of seligi leaves doses of 100, 200 and 400 mg/kg showed antipyretic effect with values of 18.77 ± 1.99 , 24.81 ± 4.34 and 35.39 ± 2.84 % respectively whereas paracetamol dose of 91 mg/kg have antipyretic effect with value of 50.38 ± 6.90 %. One way ANOVA test showed no significant difference for $p (0.001) < p (0.05)$. Significance LSD Post hoc test for paracetamol 91 mg/kg with all seligi extract and extract seligi dose of 400 mg/kg with seligi extract 100 mg/kg have significant difference. While seligi extract 400 mg/kg with seligi extract 200 mg/kg and extract seligi 200 mg/kg with seligi extract 100 mg/kg no significant difference. Ethyl acetate extract of seligi leaves can be developed as source for active compounds with antipyretic activity.

Key words: antipyretic, seligi, *Phyllanthus buxifolius*, temperature, mice.

PENDAHULUAN

Demam, nyeri dan inflamasi adalah penyakit yang saling berhubungan yang ditimbulkan karena aktivitas mediator nyeri dan inflamasi. Mediator ini bekerja akibat aktivitas enzim fosfolipase dan siklooksigenase karena adanya suatu rangsangan dari luar. Nyeri dan inflamasi (radang) merupakan respon patologis dari tubuh karena adanya pengaruh cedera, infeksi kuman atau senyawa asing yang masuk dalam tubuh. Peradangan akut ditandai rubor, kalor, dolor, tumor dan fungsio laesa. Peradangan kronis melibatkan peran sel darah putih terutama sel mononuklear (monosit, makrofag dan limfosit)

(Nugroho, 2012).

Manusia mempunyai suhu tubuh normal pada oral adalah $35,8-37,3$ °C, sedangkan suhu rektal lebih tinggi sekitar $0,3-0,5$ °C. Demam yang paling tinggi terjadi pada anak-anak. Terdapat bukti bahwa demam akibat infeksi bersifat menguntungkan, karena dapat mengurangi stabilitas lisosom, meningkatkan efek interferon dan merangsang mobilitas leukosit (Walsh, 1997). Pirogen merupakan substansi yang menyebabkan demam dan berasal baik eksogen maupun endogen. Pirogen eksogen berasal dari luar hospes, respon terhadap stimulan awal yang biasanya timbul oleh karena infeksi atau inflamasi. Sedangkan pirogen endogen diproduksi oleh hospes, dihasilkan baik secara sistemik maupun lokal, berhasil memasuki sirkulasi dan menyebabkan demam pada tingkat pusat termoregulasi di hipotalamus (Harrison, 1999).

Antipiretik adalah obat yang menurunkan suhu tubuh yang tinggi. Suhu tubuh normal

* Alamat korespondensi:

PS. Farmasi, Politeknik Kesehatan Bhakti Mulia Sukoharjo,
Jl. Raya Sukoharjo – Solo Km 09 Sukoharjo, Jawa Tengah 57527
e-mail: siwihastutiapt@gmail.com atau
susiendrawati5@gmail.com.

adalah 36-37°C. Kebanyakan analgetik memberikan efek antipiretik, sebaliknya, antipiretik juga dapat mengurangi rasa sakit pada penderita. Setiap obat masing-masing memiliki efek yang dominan, misalnya parasetamol dan aspirin. Obat-obat tersebut efek antipiretiknya lebih besar daripada analgetiknya (Anief, 1997). Antipiretik mencegah pembentukan prostaglandin dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase. Hal ini mengakibatkan *set point* hipotalamus direndahkan kembali menjadi normal sehingga perintah memproduksi panas di atas normal dan pengurangan pengeluaran panas tidak ada lagi.

Beberapa senyawa bahan alam telah digunakan dalam aktivitas pengobatan sejak lama tanpa efek samping. Maka perlu mencari alternatif tumbuhan obat baru untuk mendapatkan obat yang efektif dan murah. Penelitian tentang tumbuhan obat baru untuk antipiretik perlu dilakukan untuk mengurangi efek samping dari obat konvensional.

Tumbuhan seligi (*Phyllanthus buxifolius* Muell. Arg; Famili Euphorbiaceae) merupakan salah satu tumbuhan yang banyak tumbuh di Indonesia telah digunakan sebagai obat tradisional dan memiliki banyak khasiat bagi kesehatan. Daun seligi secara turun temurun telah digunakan untuk membantu mengatasi sendi terkilir. Sujatmiko (2012) melaporkan bahwa ramuan daun seligi dimanfaatkan untuk membalur dan mengurut sendi yang sakit, sedangkan rebusan daun seligi diminum untuk mengurangi rasa sakit akibat rematik. Sendi terkilir dan rematik merupakan suatu reaksi peradangan yang diikuti dengan kenaikan suhu tubuh di atas normal.

Seligi memiliki aktivitas immunodulator dan dapat digunakan sebagai analgesik pada sendi terkilir. Hasil penelitian terbaru diketahui bahwa tumbuhan ini dapat dimanfaatkan sebagai antivirus karena efek immunodulatornya yang terkandung pada daun. Fraksi larut kloroform dari ekstrak metanol *Phyllanthus niruri* mampu menghambat geliat mencit yang diinduksi asam asetat (Obidike *et al.*, 2010). Ekstrak etanol *P. niruri* bersifat antioksidan dengan menghambat aktivitas penangkapan radikal bebas 1,1-difenil-2-pikril hidrazil dan menghambat perkembangan mediator

inflamasi yaitu menghambat produksi radikal nitrit oksida, menghambat *tumor necrosis factor (TNF)-alpha* dan interleukin (IL)-6. Dang *et al.* (2011) melaporkan bahwa *Phyllanthus emblica* mampu menghambat udem kaki tikus yang telah diinduksi karagenin dan menurunkan kandungan protein pada eksudat peritoneal mencit yang telah diinduksi asam asetat, sementara Ihtantola-Vormisto *et al.* (1997) melaporkan bahwa senyawa polar daun *P. emblica* menghambat aktivitas *human polymorphonuclear leukocyte (PMN)*, sedangkan senyawa nonpolar menghambat sintesis prostanoïd dan leukotrien.

Phyllanthus amarus pada ekstrak air menghambat udem telapak kaki tikus yang diinduksi karagenin dan menghambat durasi loncatan ekor pada tikus yang diinduksi formalin (Iranloye *et al.*, 2011). Ekstrak heksana dan lignan *P. amarus* mampu menghambat telapak kaki tikus yang diinduksi karagenin (Kassuya *et al.*, 2005) lignan niranthin mampu menghambat formasi udem telapak kaki tikus yang diinduksi *platelet activating factor (PAF)*. Ekstrak terstandarisasi *P. amarus* secara *in vivo* maupun *in vitro* mampu menghambat *endotoxin-induced nitric oxide synthase (iNOS)*, *cyclooxygenase (COX-2)* dan produksi sitokin (Kiemer *et al.*, 2003). *Phyllanthus simplex* pada ekstrak petroleum eter dan ekstrak etanol yang mengandung phyllantin dan asam galat dapat menghambat produksi nitrit oksida dan menghambat edema telapak kaki tikus yang diinduksi karagenin (Chouhan & Singh, 2011).

Hastuti & Safitri (2015) dalam penelitiannya membuktikan bahwa ekstrak etanol daun seligi mempunyai efek analgetik pada mencit galur balb/c, sedangkan Safitri & Hastuti (2014) membuktikan daya analgetik ekstrak etanol daun seligi pada mencit galur Swiss. Daya analgetik ekstrak etanol daun seligi masih lebih tinggi pada mencit galur Swiss daripada mencit galur balb/c. Hastuti & Widyaningrum (2014) membuktikan bahwa ekstrak etil asetat daun seligi mempunyai daya analgetik pada mencit yang diinduksi asam asetat, menurunkan udem pada mencit yang diinduksi karagenin dan dapat menghambat ekspresi COX-1 dan COX-2. Ada keterkaitan antara analgetik dan antipiretik. Tumbuhan seligi

diduga mempunyai aktivitas antipiretik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etil asetat daun seligi pada mencit galur Swiss.

METODE PENELITIAN

Penanganan ekstrak daun seligi. Daun seligi dicuci dengan air dan dikeringkan di bawah cahaya matahari langsung selama 2 hari. Setelah diangin-anginkan selama satu minggu, dikeringkan dalam oven pada suhu 50 °C selama 24 jam. Simplisia yang telah kering dihaluskan menggunakan mesin serbuk. Sebanyak 1 kg serbuk dimaserasi dengan etil asetat sebanyak 10 liter, lalu disaring dengan corong *Buchner*. Kemudian dilakukan remaserasi dengan perbandingan simplisia dan penyari yang sama seperti pada saat maserasi awal. Filtrat diuapkan dengan *rotary evaporator* lalu diangin-anginkan hingga etil asetat menguap dan diperoleh filtrat yang kental. Ekstrak kental dikeringkan dalam desikator.

Penyiapan sediaan uji. Pembuatan suspensi parasetamol dosis 91 mg/kgBB. Serbuk parasetamol (PT Brataco) ditimbang sebanyak 364 mg disuspensikan dalam 100 ml minyak kelapa. Penyiapan induktor panas. DTP-HB-Hib *vaccine* (Pentabio dari PT Bio Farma persero) dalam penyimpanan suhu dingin disiapkan untuk induktor panas. Pembuatan suspensi senyawa uji dengan cara: ekstrak etil asetat daun seligi 1,6 g disuspensikan dengan 100 ml minyak kelapa (Hemart).

Penanganan untuk uji daya antipiretik. Metode yang digunakan untuk menentukan aktivitas antipiretik adalah metode uji pirogenitas. Uji pirogenitas dimaksudkan untuk membatasi resiko reaksi demam yang dapat diterima oleh pasien apabila diinjeksikan suatu sediaan farmasi. Penelitian aktivitas antipiretik dilakukan terhadap mencit dengan menggunakan induksi DTP-HB-Hib *vaccine* karena vaksin ini dapat merangsang panas pada mencit. Hewan uji dikelompokkan menggunakan rancangan uji acak lengkap pola

searah. Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan galur Swiss (Lab. Poltekkes Bhakti Mulia) dengan berat badan 20–30 g dan umur 2,5–4 minggu. Mencit diadaptasikan selama 14 hari dalam kandang dengan suhu 27 °C, diberi makan serta minum secara teratur dengan siklus gelap dan terang masing-masing 12 jam. Sebelum diberi perlakuan, tikus dipuaskan 12 jam dengan tetap diberi minum secukupnya. Suhu tubuh awal diukur untuk memperoleh data sebagai *base line*, dengan memasukkan termometer ke dalam rektum mencit pada menit ke-40 dan menit ke-10 sebelum penyuntikan induktor panas. Mencit dibagi dalam 5 kelompok, dengan pemberian sediaan uji 0,5 ml/20 g mencit secara oral. Kelompok I adalah kontrol pelarut, yakni mencit diberi pelarut bahan uji yaitu minyak kelapa secara oral. Kelompok II adalah kontrol positif, mencit diberi parasetamol dosis 91 mg/kgBB. Kelompok III, IV dan V adalah kelompok perlakuan ekstrak etil asetat daun sukun berturut-turut dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB. Mencit di diamkan selama 5 menit kemudian diinjeksi vaksin DTP-HB-Hib Pentabio dengan dosis 0,2 ml/20 g BB secara subkutan pada tengkuk mencit. Setelah injeksi, tengkuk diurut untuk memicu penyebaran vaksin dalam kulit. Suhu ruangan saat penelitian dijaga 22–24 °C sesaat setelah injeksi, mencit tidak diberi makan.

Setelah mencit dimasukkan ke kandang, dua jam setelah pemberian vaksin dilakukan pengukuran suhu tubuh mencit selama 3 jam dengan interval 30 menit. Termometer digital dimasukkan ke dalam rektum mencit dan dicatat suhunya. Data yang diperoleh berupa data numerik rata-rata perubahan suhu tubuh mencit pada waktu pengukuran tertentu. Grafik perubahan suhu yang diperoleh digunakan untuk menghitung AUC (*Area Under Curve*) dengan metode trapezoid. Data tersebut selanjutnya dihitung daya antipiretik senyawa uji dengan persamaan:

$$\text{Daya antipiretik (\%)} = 100 - (P/K \times 100)$$

P adalah nilai AUC sediaan uji, K adalah nilai AUC dengan minyak kelapa (kontrol negatif).

Analisis statistik dilakukan dengan dua tahap. Pertama dilakukan uji distribusi normal menggunakan informasi dari uji Kolmogorov smirnov. Data memiliki distribusi normal jika nilai $P > 0,05$ sedangkan distribusi tidak normal jika $P \leq 0,05$. Jika data terdistribusi normal pengujian dilanjutkan dengan homogenitas varian untuk mengetahui kesamaan varian data. Varian data dikatakan sama apabila $P > 0,05$ sedangkan varian data tidak sama jika $P \leq 0,05$. Ketika varian data dinyatakan sama maka uji yang dilakukan selanjutnya menggunakan uji parametrik. Apabila data tidak terdistribusi normal ataupun varian data tidak sama maka uji selanjutnya menggunakan uji nonparametrik.

Tahap selanjutnya untuk uji parametrik digunakan ANOVA satu arah, apabila menunjukkan perbedaan bermakna dilanjutkan dengan *post hoc test*. Apabila data tidak terdistribusi normal dilakukan analisis statistik nonparametrik yaitu Kruskal-Wallis (>2 kelompok, subyek tidak berpasangan) dan apabila menunjukkan perbedaan bermakna dilanjutkan dengan Mann-Whitney (subyek tak berpasangan) (Nugroho, 2011).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran suhu digunakan untuk menghitung harga AUC. Nilai AUC terbesar terlihat pada perlakuan kontrol negatif yaitu minyak kelapa (Gambar 1). Ini menunjukkan bahwa minyak tidak mampu menurunkan suhu tubuh mencit yang diinduksi vaksin, tetapi pada sediaan uji terdapat penurunan suhu rektum mencit. Penurunan suhu terjadi kemungkinan karena ada hambatan pada enzim siklooksigenase oleh sediaan uji sehingga kenaikan suhu mencit dapat segera ditekan.

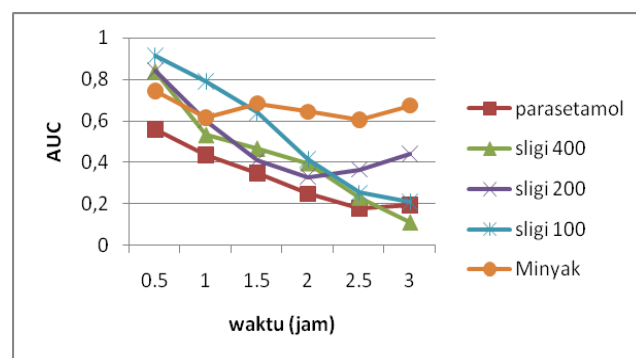
Nilai AUC dan persentase daya antipiretik diperoleh dari data perubahan suhu sebelum dan sesudah induksi vaksin (Tabel 1). Nilai AUC berbanding terbalik dengan persentase daya antipiretik. Semakin besar nilai AUC berarti selisih suhu setelah induksi vaksin dengan suhu normal semakin besar. Ini menunjukkan bahwa penurunan

suhunya semakin kecil. Semakin kecil penurunan suhu menunjukkan semakin kecil daya antipiretiknya.

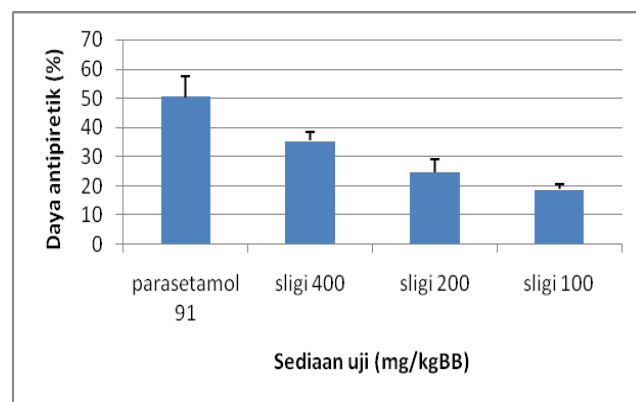
Sediaan uji menunjukkan daya antipiretik terhadap mencit yang diinduksi vaksin (Gambar 2). Ekstrak etil asetat daun seligi dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB menunjukkan daya antipiretik berturut-turut adalah $18,77 \pm 1,99$, $24,81 \pm 4,34$ dan $35,39 \pm 2,84$ %. Namun, daya antipiretik sediaan uji masih lebih rendah dibanding kontrol positifnya yaitu parasetamol dosis 91 mg/kgBB

Tabel 1. Nilai AUC dan persentase daya antipiretik sediaan uji terhadap mencit.

Sediaan uji (mg/kgBB)	AUC \pm SEM	(DAP \pm SEM) (%)
Minyak kelapa	$3,97 \pm 0,33$	
Ekstrak seligi 100 (a)	$3,23 \pm 0,08$	$18,77 \pm 1,99$
Ekstrak seligi 200(b)	$2,99 \pm 0,17$	$24,81 \pm 4,34$
Ekstrak seligi 400(c)	$2,57 \pm 0,11$	$35,39 \pm 2,84$
Parasetamol 91 (d)	$1,97 \pm 0,27$	$50,38 \pm 6,90$



Gambar 1. Nilai AUC tiap perlakuan sediaan uji terhadap mencit.



Gambar 2. Persentase daya antipiretik sediaan uji terhadap mencit yang diinduksi vaksin.

yang mempunyai daya antipiretik sebesar $50,38 \pm 6,90$ %. Uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan hasil yang normal dengan $p(0,89) > p(0,05)$. Uji *one way* ANOVA menunjukkan ada beda yang signifikan karena $p(0,001) < p(0,05)$.

Analisis dilanjutkan uji signifikansi dengan *LSD post hoc test*, sediaan uji yang digunakan adalah ekstrak etil asetat daun seligi berturut-turut dengan dosis 100 mg/kgBB (a), 200 mg/kgBB (b), 400 mg/kgBB dan parasetamol dosis 91 mg/kgBB (d). Hasil *post hoc test* menunjukkan ada beda yang signifikan antara uji ac, cd, ad dan bd, sedangkan uji yang menunjukkan tidak ada beda yang signifikan antara perlakuan ab dan bc. Parasetamol 91 mg/kgBB dengan ekstrak seligi semua dosis dan ekstrak seligi 400 mg/kgBB dengan ekstrak seligi 100 mg/kgBB ada beda yang signifikan. Sedangkan ekstrak seligi 400 mg/kgBB dengan ekstrak seligi 200 mg/kgBB dan ekstrak seligi 200 mg/kgBB dengan dosis ekstrak seligi 100 mg/kgBB tidak ada beda yang signifikan.

Berdasarkan hasil uji *post hoc test*, perlakuan uji pada parasetamol 91 mg/kgBB masih lebih poten dibandingkan dengan ekstrak etil asetat daun seligi 400 mg/kgBB. Perlakuan sediaan uji ekstrak etil asetat daun seligi sudah menunjukkan efek antipiretik, tetapi perlu dinaikkan dosisnya agar lebih efektif. Efek antipiretik ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Safitri & Hastuti (2014) yang melakukan penelitian adanya daya analgetik ekstrak etanol daun seligi terhadap mencit galur Swiss. Penelitian yang dilakukan oleh Hastuti & Widyaningrum (2015) tentang adanya efek analgetik diketahui efek antiinflamasi dan penurunan ekspresi COX-1 dan COX-2 dari ekstrak etil asetat daun seligi. Ekstrak etil asetat daun seligi dapat dikembangkan sebagai sumber senyawa aktif yang baru dengan aktivitas antipiretik.

KESIMPULAN

Ekstrak etil asetat daun seligi dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB menunjukkan daya antipiretik berturut-turut adalah $18,77 \pm 1,99$, $24,81 \pm 4,34$ dan

$35,39 \pm 2,84$ %, sedangkan parasetamol dosis 91 mg/kgBB daya antipiretiknya $50,38 \pm 6,90$ %. Analisis statistik menunjukkan bahwa parasetamol dosis 91 mg/kgBB dengan ekstrak seligi semua dosis dan ekstrak seligi 400 mg/kgBB dengan ekstrak seligi 100 mg/kgBB terdapat perbedaan yang signifikan. Pada ekstrak seligi 400 mg/kgBB dengan ekstrak seligi 200 mg/kgBB dan ekstrak seligi 200 mg/kgBB dengan dosis ekstrak seligi 100 mg/kgBB tidak ada beda yang signifikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Politeknik Kesehatan Bhakti Mulia Sukoharjo melalui Hibah Penelitian Dosen Pemula dengan Dana DIKTI tahun anggaran 2015.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. 1997. *Apa yang perlu diketahui tentang obat*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2000. *Inventaris tanaman obat*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Chouhan, H.S. and S.K. Singh. 2011. Phytochemical analysis, antioxidant and antiinflammatory activities of *Phyllanthus simplex*. *J. Ethnopharmacol.* 137(3): 1337-1344.
- Dang, G.K., R.R. Parekar, S.K. Kamat, A.M. Scindia and N.N. Rege. 2011. Antiinflammatory activity of *Phyllanthus emblica*, *Plumbago zeylanica* and *Cyperus rotundus* in acute model of inflammation. *J. Phytother. Res.* 25(6): 904-908.
- Harrison, A.C. 1999. *Prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam*. Penerjemah P. Andrianto. Edisi 13. EGC. Jakarta. hal: 93-104.
- Hastuti, S. dan I.A. Safitri. 2015. Aktivitas analgetik ekstrak etanol daun seligi (*Phyllanthus buxifolius* Muell. Arg.) terhadap mencit jantan galur balb/c. *IJMS.* 2(1): 11-15.
- Hastuti, S. dan N.R. Widyaningrum. 2015. Aktivitas analgetik dan antiinflamasi ekstrak etil asetat daun seligi (*Phyllanthus buxifolius* Muell. Arg.) pada mencit serta ekspresi COX-1 dan COX-2. Prosiding Seminar Nasional Fakultas Farmasi. Yogyakarta. 20 Desember 2014.
- Ihantola-Vormisco, A., J. Summanen, H. Kankaanranta, H. Vuorela, Z.M. Asmawi, and E. Moilanen. 1997. Antiinflammatory activity of extract from leaves of *Phyllanthus emblica*. *Planta. Med.* 63(6): 518-524.

- Iranloye, B.O., V.B. Owoyele, O.R. Kelani and S.B. Olaleye. 2011. Analgesic activity of aqueous leaf extract of *Phyllanthus amarus*. *Afr. J. Med. Sci.* 40(1): 47-50.
- Kassuya, C.A., D.F. Leite, L.V. de Melo, V.L. Rehder and J.B. Calixto. 2005. Antiinflammatory properties of extracts, fractions and lignana isolated from *Phyllanthus amarus*. *Planta Med.* 71(8): 721-726.
- Nugroho, A.E. 2011. *Belajar cepat statistik farmasi (Aplikasi SPSS)*. Modul Pelatihan. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Obidike, I.C., O.A. Salawu, M. Ndukuba, C.O. Okoli and U.A. Osunkwo. 2010. The antiinflammatory and antinociceptive properties of the chloroform fraction from *Phyllanthus niruri* is mediated via the peripheral nervous system. *J. Diet Suppl.* 7(4): 341-350.
- Safitri, I.A. dan S. Hastuti. 2014. Uji daya analgetik ekstrak etanol daun seligi (*Phyllanthus buxifolius* Muell. Arg.) terhadap mencit galur Swiss. *IJMS.* 1(2): 35-40.
- Sujatmiko, T. 2012. *Seligi atasi sendi terkilir*. krjogja.com/155205/seligi-sendi-terkilir.kr
- Walsh, T.D. 1997. *Kapita selekta penyakit dan terapi*. Penerjemah C. Wijaya. Penerbit EGC. Jakarta. hal: 195-198.