



Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Kombinasi Daun Srikaya (*Annona Squamosa* L.) dan Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus* L.) yang Diinduksi Pepton 5%

Nabila Melyi Aryani^{1*}, Septian Maulid Wicahyo², Bagas Ardiyantoro³
^{1,2,3} (Program Studi Farmasi, Universitas Duta Bangsa Surakarta)

Abstract. Background: Fever is an increase in body temperature due to a change in the set point in the hypothalamus. Long-term use of synthetic antipyretics has the potential to cause side effects, so a natural alternative is needed. Srikaya leaves (*Annona squamosa* L.) and papaya leaves (*Carica papaya* L.) contain flavonoids and alkaloids that have the potential to be antipyretics. Objective: This study aimed to determine the antipyretic activity of the combination of ethanol extract of srikaya leaves and papaya leaves, compare its effectiveness with a single extract, and determine the most effective dosage combination. Methods: This study was an experimental study with 32 mice divided into eight groups, Data were analyzed using the One-Way ANOVA test and the Tukey HSD follow-up test. Conclusion: The results showed that the combination of ethanol extract of srikaya leaf and papaya leaf significantly lowered the body temperature of mice compared to negative control ($p < 0.05$), with the best combination showing effectiveness close to positive control and better than single extract, it can be concluded that this combination of extracts has the potential to be developed as an alternative to natural antipyretics.

Keywords: Antipyretic, *Annona squamosa* L, *Carica papaya* L, White Mouse, Flavonoids.

Abstrak. Latar Belakang: Demam adalah peningkatan suhu tubuh akibat perubahan titik setel di hipotalamus. Penggunaan antipiretik sintesis jangka panjang berpotensi menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif alami. Daun srikaya (*Annona squamosa* L.) dan daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung flavonoid dan alkaloid yang berpotensi sebagai antipiretik. Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antipiretik kombinasi ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya, membandingkan efektivitasnya dengan ekstrak tunggal, serta menentukan kombinasi dosis yang paling efektif. Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan 32 ekor mencit yang dibagi menjadi delapan kelompok, Data dianalisis menggunakan uji One-Way ANOVA dan uji lanjut Tukey HSD. Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan kombinasi ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya secara bermakna menurunkan suhu tubuh mencit dibandingkan kontrol negatif ($p < 0,05$), dengan kombinasi terbaik menunjukkan efektivitas yang mendekati kontrol positif dan lebih baik dibandingkan ekstrak tunggal, dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak ini berpotensi dikembangkan sebagai alternatif antipiretik berbahan alam.

Kata kunci: Antipiretik, *Annona squamosa* L, *Carica papaya* L, Mencit Putih, Flavonoid.

LATAR BELAKANG

Demam merupakan respons fisiologis terkontrol ketika sistem termoregulasi tubuh meningkatkan titik acuan suhu akibat rangsangan pirogenik, terutama selama infeksi atau inflamasi. Kondisi ini menjadi manifestasi klinis yang umum pada berbagai penyakit dan masih menjadi persoalan kesehatan masyarakat, khususnya pada wilayah dengan beban penyakit infeksi tinggi (Chandna et al., 2021). Analisis global menunjukkan bahwa demam enterik mencapai sekitar 9,3 juta kasus dengan 107,5 ribu kematian pada 2021 (Piovani et al., 2024). Pengelolaan demam, terutama pada anak, juga masih menunjukkan variasi dalam penggunaan antipiretik (Green et al., 2021), sehingga pengembangan terapi yang efektif dan aman tetap diperlukan.

Demam berkaitan dengan aktivasi mediator inflamasi yang memengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus. Prostaglandin E₂ (PGE₂) merupakan mediator penting yang berinteraksi dengan reseptor prostaglandin pada area preoptik hipotalamus sehingga meningkatkan suhu tubuh (Osaka, 2022). Mekanisme tersebut menjadi dasar penggunaan obat antipiretik seperti parasetamol, meskipun mekanisme kerjanya melibatkan berbagai jalur molekuler, termasuk sistem siklooksigenase dan jalur neurokimia (Ayoub, 2021). Penggunaan antipiretik juga perlu mempertimbangkan keseimbangan manfaat dan risiko, sehingga bahan alam berpotensi menjadi alternatif yang perlu diteliti lebih lanjut (Holgersson et al., 2022).

Penelitian bahan alam semakin berkembang karena tanaman obat mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat terapi. Kekayaan biodiversitas Indonesia memberikan peluang besar untuk pengembangan tanaman obat, tetapi pemanfaatan empiris perlu diperkuat melalui pembuktian farmakologis, standardisasi, keamanan, dan pengujian efektivitas. Perkembangan penelitian juga menunjukkan bahwa berbagai metabolit sekunder dapat bekerja pada beberapa target biologis sehingga kombinasi tanaman menjadi pendekatan yang potensial. Namun, interaksi antarkomponen dapat menghasilkan efek sinergis, aditif, atau antagonistik sehingga efektivitas kombinasi tetap harus dibuktikan secara eksperimental (Mukherjee et al., 2021; Mapeka et al., 2022).

Salah satu tanaman yang berpotensi adalah srikaya (*Annona squamosa* L.). Daunnya mengandung flavonoid, alkaloid, fenolik, tanin, dan komponen bioaktif lain yang berkaitan dengan aktivitas biologis, termasuk antioksidan dan antiinflamasi (Kumar et al., 2021). Ekstraksi menggunakan etanol juga mampu menarik berbagai komponen bioaktif, termasuk rutin dan senyawa fenolik (Shiekh et al., 2021). Keberadaan flavonoid menjadi relevan karena senyawa tersebut dapat memengaruhi jalur inflamasi dan mediator pembentukan prostaglandin sehingga mendukung potensi daun srikaya sebagai kandidat antipiretik.

Daun pepaya (*Carica papaya* L.) juga memiliki potensi farmakologis karena mengandung flavonoid, alkaloid, fenolik, dan berbagai senyawa bioaktif lainnya (Hariono et al., 2021; Sharma et al., 2022). Aktivitas biologis daun pepaya meliputi aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan imunomodulator, sedangkan kandungan flavonoid seperti kuersetin dan kaempferol memberikan dasar biokimia terhadap dugaan aktivitas antipiretik melalui pengaruhnya terhadap mediator inflamasi dan jalur eikosanoid (Sharma et al., 2022).

Meskipun kedua tanaman memiliki potensi farmakologis, kombinasi keduanya belum dapat dianggap lebih efektif tanpa pembuktian eksperimental. Efek kombinasi dipengaruhi oleh komposisi, konsentrasi, metode ekstraksi, dan karakteristik biologis masing-masing tanaman (Mukherjee et al., 2021). Proporsi bahan juga dapat memengaruhi tingkat sinergisme sehingga optimasi komposisi menjadi penting (Mapeka et al., 2022). Oleh karena itu, efektivitas kombinasi ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya dibandingkan ekstrak tunggal perlu diuji menggunakan model hewan yang terkontrol.

Kesenjangan penelitian terlihat dari penelitian terdahulu yang umumnya mengevaluasi kedua tanaman secara tunggal, sedangkan penelitian kombinasi lebih banyak menggunakan tanaman atau model berbeda. Perbedaan induksi demam, hewan uji, dosis, pelarut, dan waktu pengamatan juga dapat menghasilkan respons yang berbeda sehingga diperlukan model eksperimental yang terkontrol (Kwan et al., 2021). Penelitian ini menggunakan mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi pepton 5% serta membandingkan kontrol, ekstrak tunggal, dan kombinasi untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi kedua tanaman.

Kebaruan penelitian ini terletak pada pengujian kombinasi *Annona squamosa* L. dan *Carica papaya* L. dalam satu model eksperimental serta perbandingannya dengan ekstrak tunggal dan kontrol antipiretik. Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas antipiretik kombinasi ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya pada mencit putih jantan yang diinduksi pepton 5%, membandingkan efektivitas kombinasi dengan ekstrak tunggal, serta menentukan kombinasi dosis yang paling efektif dalam menurunkan suhu tubuh.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* untuk menguji aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa* L.), daun pepaya (*Carica papaya* L.), serta kombinasinya terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi pepton 5%. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Universitas Duta Bangsa Surakarta selama 2–3 bulan, meliputi determinasi tanaman, pembuatan dan standardisasi simplisia, ekstraksi, skrining fitokimia, pemberian perlakuan, pengukuran suhu rektal, dan analisis aktivitas antipiretik.

Alat yang digunakan meliputi oven, blender, ayakan mesh 40, *beaker glass*, wadah maserasi, labu ukur, *rotary evaporator* RE-100, *water bath*, cawan porselen, dan termometer digital Avico. Bahan terdiri atas daun srikaya, daun pepaya, etanol 96%, pepton 5%, parasetamol Fasidol, Na-CMC 1%, dan akuades. Hewan uji terdiri atas 32 mencit putih jantan berumur 2–3 bulan dengan berat 20–30 g yang dibagi menjadi delapan kelompok, masing-masing empat ekor.

Daun srikaya dan pepaya diperoleh dari Desa Ngrombo, Kecamatan Tangen, Kabupaten Sragen, kemudian dideterminasi di Unit Pelayanan Fungsional RSUP Dr. Sardjito Tawangmangu, Karanganyar. Masing-masing bahan sebanyak 1,5 kg disortasi, dicuci, dikeringkan menggunakan sinar matahari dengan penutup kain hitam, disortasi kering, dirajang, dihaluskan, dan diayak dengan mesh 40. Standardisasi simplisia meliputi kadar air, susut pengeringan, dan kadar abu.

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% dengan perbandingan simplisia dan pelarut 1:10. Sebanyak 500 g masing-masing simplisia dimaserasi dengan 5.000 mL etanol; tahap pertama menggunakan 2.500 mL selama 3 × 24 jam dan remaserasi menggunakan 2.500 mL selama 2 × 24 jam. Filtrat digabungkan dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada 50°C, kemudian *water bath* pada

60°C. Standardisasi ekstrak meliputi organoleptik, susut pengeringan, kadar air, kadar abu, dan bebas etanol (Kiromah et al., 2020; Pratomo et al., 2020; Selma et al., 2024; Vanni, 2023).

Skrining fitokimia dilakukan terhadap alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid, dan terpenoid menggunakan pereaksi sesuai golongan senyawa (Sedu et al., 2020; Rozali et al., 2023). Identifikasi flavonoid diperkuat dengan KLT menggunakan plat silika gel, pengamatan UV 254 dan 366 nm, serta baku kuersetin. Fase gerak yang digunakan adalah etil asetat:*n*-heksana (3:1); 50 mg ekstrak daun pepaya dilarutkan dalam 1 mL metanol p.a., sedangkan baku kuersetin dibuat dari 5 mg dalam 2 mL metanol p.a. (Pratiwi et al., 2023).

Dosis ekstrak etanol daun srikaya ditetapkan 20,16 mg/20 g BB mencit dan daun pepaya 16 mg/20 g BB. Kombinasi dibuat dengan perbandingan 1:2, 1:1, dan 2:1. Larutan pepton 5% dibuat dari 5 g pepton dalam akuades hingga 100 mL dan diberikan secara intraperitoneal sebanyak 0,2 mL. Suspensi Na-CMC dibuat dari 1 g Na-CMC hingga 100 mL, sedangkan suspensi parasetamol dibuat menggunakan 1,94 g tablet parasetamol Fasidol dalam Na-CMC.

Mencit diadaptasikan dan dipuasakan sebelum perlakuan dengan air minum *ad libitum*. Delapan kelompok terdiri atas kontrol positif parasetamol, kontrol negatif Na-CMC 1%, kontrol normal, ekstrak srikaya tunggal, ekstrak pepaya tunggal, kombinasi 1:2, 1:1, dan 2:1. Dosis srikaya tunggal sebesar 20,16 mg/20 g BB, pepaya 16 mg/20 g BB, kombinasi 1:2 sebesar 20,16 mg srikaya dan 32 mg pepaya/20 g BB, kombinasi 1:1 sebesar 20,16 mg srikaya dan 16 mg pepaya/20 g BB, serta kombinasi 2:1 sebesar 40,32 mg srikaya dan 16 mg pepaya/20 g BB.

Aktivitas antipiretik ditentukan berdasarkan perubahan suhu rektal sebelum dan setelah induksi serta pemberian perlakuan. Pepton 5% diberikan secara intraperitoneal sebanyak 0,2 mL/20 g BB, kemudian suhu diukur satu jam setelah induksi. Mencit dinyatakan demam apabila suhu mencapai 37–38°C. Suhu rektal diukur menggunakan termometer digital pada menit ke-30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, dan 240 setelah perlakuan.

Data suhu digunakan untuk menghitung *Area Under Curve* (AUC) dengan metode trapesium. AUC total menggambarkan respons suhu terhadap waktu, dengan nilai yang lebih rendah menunjukkan penurunan suhu yang lebih besar. Data diuji normalitas dan

homogenitas, kemudian dianalisis menggunakan *One-Way ANOVA*. Apabila terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$), analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

Penelitian hewan telah memperoleh *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian RSUD Dr. Moewardi dengan nomor 647/IV/HREC/2026.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak

Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel yang digunakan dalam penelitian merupakan daun srikaya (*Annona squamosa L.*) dan daun pepaya (*Carica papaya L.*). Determinasi dilakukan di Unit Pelayanan Fungsional RSUP Dr. Sardjito Tawangmangu, Karanganyar, dengan nomor determinasi TL.02.04/D.XI.6/8154.330/2026 untuk daun srikaya dan TL.02.04/D.XI.6/8154.331/2026 untuk daun pepaya. Tahap determinasi dilakukan untuk memastikan ketepatan identitas botani bahan yang digunakan sehingga dapat meminimalkan kesalahan dalam penelitian.

Masing-masing bahan awal sebanyak 1.500 g menghasilkan simplisia kering sebesar 950 g untuk daun srikaya dan 900 g untuk daun pepaya. Rendemen simplisia masing-masing sebesar 63% dan 60%. Proses pengeringan dilakukan dengan penutupan kain hitam untuk mengurangi paparan cahaya secara langsung. Selanjutnya simplisia dihaluskan dan diayak menggunakan mesh nomor 40. Tahapan pengeringan dan penyerbukan dilakukan untuk memperoleh bahan yang lebih stabil serta meningkatkan luas permukaan bahan sehingga proses penarikan senyawa selama ekstraksi dapat berlangsung lebih efektif (Sinaga et al., 2022).

Tabel 1. Hasil standardisasi simplisia daun srikaya dan daun pepaya

Parameter	Daun srikaya Daun pepaya	
Rendemen simplisia	63%	60%
Susut pengeringan	6,36%	6,81%
Kadar air	5,90%	5,30%
Kadar abu	0,35%	0,47%

Hasil standardisasi menunjukkan bahwa susut pengeringan simplisia daun srikaya sebesar 6,36% dan daun pepaya sebesar 6,81%. Kadar air masing-masing sebesar 5,90% dan 5,30%, sedangkan kadar abu sebesar 0,35% dan 0,47%. Nilai tersebut berada di bawah batas yang digunakan dalam skripsi sehingga simplisia dinyatakan memenuhi

parameter mutu yang ditetapkan. Kadar air yang relatif rendah juga menunjukkan bahwa bahan memiliki risiko yang lebih rendah terhadap kerusakan akibat aktivitas mikroorganisme dan reaksi enzimatis.

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96%. Dari 500 g simplisia daun srikaya diperoleh ekstrak kental sebanyak 75,218 g dengan rendemen 15,04%, sedangkan dari 500 g simplisia daun pepaya diperoleh ekstrak kental sebanyak 61,932 g dengan rendemen 12,38%. Kedua rendemen tersebut lebih dari 10% sebagaimana kriteria yang digunakan dalam skripsi. Penggunaan etanol 96% ditujukan untuk menarik berbagai metabolit sekunder yang terdapat dalam bahan tanaman.

Hasil standardisasi ekstrak menunjukkan bahwa kadar air ekstrak daun srikaya sebesar 5,8% dan daun pepaya sebesar 4,0%. Susut pengeringan masing-masing sebesar 5,86% dan 8,96%, sedangkan kadar abu sebesar 0,35% dan 0,48%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua ekstrak memenuhi parameter mutu yang digunakan dalam penelitian.

Skrining Fitokimia dan Identifikasi Flavonoid

Skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya sama-sama memberikan hasil positif terhadap alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin, sedangkan steroid dan terpenoid memberikan hasil negatif. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua ekstrak memiliki kelompok metabolit sekunder yang relatif beragam dan dapat menjadi dasar untuk menjelaskan aktivitas farmakologis yang diamati.

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya

Metabolit sekunder	Daun srikaya	Daun pepaya
Alkaloid	+	+
Flavonoid	+	+
Tanin	+	+
Saponin	+	+
Steroid	—	—
Terpenoid	—	—

Hasil positif flavonoid diperkuat melalui pemeriksaan kromatografi lapis tipis (KLT). Pada ekstrak daun pepaya diperoleh nilai R_f sebesar 0,66 dengan nilai R_f baku

kuersetin 0,74, sedangkan ekstrak daun srikaya menghasilkan *Rf* sebesar 0,57 dengan *Rf* baku kuersetin 0,78. Bercak yang diamati setelah perlakuan $AlCl_3$ dan pengamatan menggunakan UV 254 dan 366 nm mendukung adanya senyawa flavonoid pada kedua ekstrak (Munawir et al., 2025).

Keberadaan flavonoid menjadi hasil penting dalam penelitian karena kedua ekstrak menunjukkan aktivitas antipiretik pada pengujian hewan. Berdasarkan pembahasan dalam skripsi, aktivitas tersebut dikaitkan dengan potensi flavonoid dalam memengaruhi jalur pembentukan prostaglandin. Meskipun demikian, hasil skrining fitokimia bersifat kualitatif sehingga keberadaan flavonoid belum dapat digunakan untuk menyimpulkan bahwa flavonoid merupakan satu-satunya senyawa yang bertanggung jawab terhadap efek antipiretik.

Aktivitas Antipiretik Berdasarkan Perubahan Suhu Rektal

Pengujian aktivitas antipiretik dilakukan pada 32 ekor mencit yang dibagi menjadi delapan kelompok. Sebelum induksi, suhu awal mencit berada pada kisaran 35,57–35,90°C. Setelah induksi pepton 5% selama satu jam, suhu seluruh kelompok meningkat menjadi sekitar 37,10–37,50°C. Peningkatan suhu sekitar 1,5°C tersebut menunjukkan bahwa induksi pepton berhasil menghasilkan kondisi demam pada hewan uji. Hasil ini sesuai dengan kriteria yang digunakan dalam skripsi bahwa kenaikan suhu sekitar 0,6°C atau lebih dari suhu awal dapat digunakan sebagai indikator terjadinya demam (Ismail et al., 2022).

Tabel 3. Rata-rata perubahan suhu rektal mencit selama pengamatan

Kelompok	T0 (°C)	T1 (°C)	T240 (°C)
Normal	35,82 ± 0,35	35,85 ± 0,23	35,97 ± 0,12
Kontrol negatif	35,72 ± 0,34	37,12 ± 0,23	37,05 ± 0,12
Kontrol positif	35,57 ± 0,35	37,22 ± 0,17	35,90 ± 0,28
Srikaya tunggal	35,90 ± 0,43	37,25 ± 0,20	36,30 ± 0,08
Pepaya tunggal	35,72 ± 0,45	37,30 ± 0,18	36,15 ± 0,17
Srikaya 1 : Pepaya 2	35,75 ± 0,47	37,50 ± 0,08	36,10 ± 0,08
Srikaya 1 : Pepaya 1	35,65 ± 0,26	37,37 ± 0,15	35,87 ± 0,09
Srikaya 2 : Pepaya 1	35,75 ± 0,40	37,35 ± 0,17	36,20 ± 0,08

Sumber data: skripsi penelitian.

Setelah pemberian perlakuan, seluruh kelompok perlakuan mengalami penurunan suhu secara bertahap sampai menit ke-240. Kontrol positif yang diberikan parasetamol menunjukkan penurunan suhu paling konsisten, sedangkan kontrol negatif yang diberikan Na-CMC 1% mempertahankan suhu relatif tinggi sampai akhir pengamatan. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa Na-CMC berfungsi sebagai pembawa atau *suspending agent*, sedangkan penurunan suhu pada kelompok ekstrak menunjukkan adanya aktivitas antipiretik dari bahan uji.

Rata-rata penurunan suhu pada kontrol positif sebesar 1,32°C, ekstrak tunggal srikaya sebesar 0,95°C, dan ekstrak tunggal pepaya sebesar 1,15°C. Sementara itu, kombinasi srikaya:pepaya 1:2 menghasilkan penurunan suhu sebesar 1,40°C, kombinasi 1:1 sebesar 1,50°C, dan kombinasi 2:1 sebesar 1,15°C. Dengan demikian, secara deskriptif kombinasi 1:1 menghasilkan penurunan suhu terbesar dibandingkan kelompok ekstrak tunggal maupun kombinasi lainnya.

Hasil tersebut menunjukkan adanya kecenderungan bahwa kombinasi kedua ekstrak memberikan respons antipiretik yang lebih besar dibandingkan ekstrak tunggal. Kombinasi 1:1 menghasilkan penurunan suhu sebesar 1,50°C, lebih tinggi dibandingkan ekstrak tunggal srikaya sebesar 0,95°C dan ekstrak tunggal pepaya sebesar 1,15°C. Namun, hasil tersebut perlu diinterpretasikan secara hati-hati karena peningkatan efek secara deskriptif tidak secara otomatis membuktikan adanya efek sinergis secara statistik.

Analisis AUC dan Efektivitas Antipiretik

Analisis *Area Under Curve* (AUC) digunakan untuk menggambarkan keseluruhan respons suhu tubuh selama periode pengamatan. Nilai AUC yang lebih rendah menunjukkan akumulasi suhu tubuh yang lebih rendah selama periode pengamatan sehingga secara deskriptif menunjukkan efek antipiretik yang lebih baik. Hasil perhitungan AUC total disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Rata-rata AUC total suhu rektal mencit

Kelompok	AUC total $\pm$ SD
Kontrol normal	9.695,25 $\pm$ 9,68
Kontrol negatif	10.018,13 $\pm$ 15,01
Kontrol positif	9.861,37 $\pm$ 39,76

Kelompok	AUC total $\pm$ SD
Srikaya tunggal	9.934,50 $\pm$ 29,87
Pepaya tunggal	9.917,62 $\pm$ 37,89
Srikaya 1 : Pepaya 2	9.903,75 $\pm$ 21,71
Srikaya 1 : Pepaya 1	9.876,37 $\pm$ 23,28
Srikaya 2 : Pepaya 1	9.912,00 $\pm$ 11,25

Sumber data: skripsi penelitian.

Berdasarkan nilai AUC, kontrol negatif memiliki nilai tertinggi sebesar 10.018,13, sedangkan kontrol positif sebesar 9.861,37. Di antara kelompok perlakuan, kombinasi srikaya:pepaya 1:1 menghasilkan AUC paling rendah, yaitu 9.876,37, diikuti kombinasi 1:2 sebesar 9.903,75 dan kombinasi 2:1 sebesar 9.912,00. Ekstrak tunggal pepaya menghasilkan AUC 9.917,62, sedangkan ekstrak tunggal srikaya menghasilkan AUC 9.934,50. Dengan demikian, secara deskriptif kombinasi 1:1 menunjukkan respons paling baik di antara kelompok ekstrak yang diuji dan mendekati kontrol positif.

Temuan tersebut memperlihatkan bahwa penambahan ekstrak pepaya ke dalam ekstrak srikaya pada proporsi tertentu dapat menghasilkan respons yang lebih baik dibandingkan pemberian ekstrak secara tunggal. Akan tetapi, hasil ini lebih tepat disebut sebagai **kecenderungan efektivitas kombinasi**, bukan bukti pasti adanya sinergisme, karena penelitian tidak melakukan analisis khusus untuk membuktikan interaksi sinergis antareksrak. Skripsi juga menunjukkan bahwa perbedaan komposisi kombinasi menghasilkan nilai AUC yang berbeda, sehingga proporsi ekstrak menjadi faktor penting dalam menentukan respons antipiretik.

Analisis Statistik

Hasil uji Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki nilai signifikansi lebih besar dari 0,05, yaitu kontrol normal 0,649; kontrol negatif 0,911; kontrol positif 0,831; srikaya tunggal 0,979; pepaya tunggal 0,658; kombinasi 1 0,517; kombinasi 2 0,330; dan kombinasi 3 0,612. Dengan demikian, data AUC total dinyatakan berdistribusi normal dan memenuhi salah satu prasyarat analisis parametrik.

Uji homogenitas menggunakan Levene menunjukkan nilai signifikansi *Based on Mean* sebesar 0,261 ($p > 0,05$), sehingga varians data antar kelompok dinyatakan

homogen. Terpenuhiya asumsi normalitas dan homogenitas memungkinkan analisis dilanjutkan menggunakan *One-Way ANOVA*.

Tabel 5. Hasil uji One-Way ANOVA terhadap AUC total

Sumber variasi	df	F	Sig.
Antar kelompok	7	48,466	<0,001
Dalam kelompok	24		
Total	31		

Hasil *One-Way ANOVA* menunjukkan nilai F sebesar 48,466 dengan signifikansi <0,001 ($p < 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan rata-rata AUC total yang bermakna di antara kelompok perlakuan. Dengan demikian, variasi pemberian kontrol, ekstrak tunggal, dan kombinasi ekstrak memberikan respons antipiretik yang berbeda pada mencit yang diinduksi pepton 5%. Hasil ini sejalan dengan penelitian Faizah et al. (2021) dalam skripsi yang menunjukkan bahwa variasi kombinasi ekstrak tanaman dapat menghasilkan perbedaan aktivitas antipiretik pada hewan uji.

Analisis kemudian dilanjutkan menggunakan uji *Post Hoc* Tukey HSD pada taraf signifikansi 5%. Hasil pengelompokan menunjukkan bahwa kontrol positif dan beberapa kelompok perlakuan berada dalam kelompok homogen yang sama, sedangkan kontrol negatif berada pada kelompok yang berbeda. Hal tersebut menunjukkan bahwa beberapa kelompok ekstrak, khususnya kombinasi dan ekstrak pepaya tunggal, memiliki respons yang secara statistik tidak berbeda dari kontrol positif pada pengelompokan Tukey yang dilaporkan dalam skripsi.

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak tunggal daun srikaya, ekstrak tunggal daun pepaya, dan kombinasi keduanya memiliki aktivitas antipiretik pada mencit yang diinduksi pepton 5%. Secara deskriptif, kombinasi srikaya:pepaya 1:1 memberikan penurunan suhu paling besar dan AUC paling rendah di antara kelompok perlakuan. Hasil tersebut memperlihatkan kecenderungan bahwa kombinasi kedua ekstrak dapat menghasilkan respons yang lebih baik dibandingkan ekstrak tunggal. Namun, hasil statistik menunjukkan bahwa efektivitas kombinasi tersebut belum menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap seluruh kelompok perlakuan.

Temuan tersebut memiliki pola yang sejalan dengan hasil penelitian terdahulu yang dicantumkan dalam skripsi. Hasta Ningrum (2024) melaporkan aktivitas

antipiretik ekstrak etanol daun pepaya pada hewan uji yang diinduksi pepton, sedangkan Wahyu et al. (2021) melaporkan aktivitas antipiretik ekstrak daun srikaya. Perbedaan antara penelitian terdahulu dan penelitian ini terutama terletak pada model hewan, induktor demam, dosis, dan bentuk perlakuan. Penelitian terdahulu menggunakan ekstrak tunggal, sedangkan penelitian ini mengevaluasi ekstrak tunggal sekaligus kombinasi kedua tanaman menggunakan mencit yang diinduksi pepton 5%.

Aktivitas antipiretik yang ditunjukkan kedua tanaman dalam penelitian ini didukung oleh hasil skrining fitokimia dan KLT yang menunjukkan keberadaan flavonoid. Berdasarkan pembahasan dalam skripsi, flavonoid dikaitkan dengan kemampuan menghambat jalur siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin E_2 yang berhubungan dengan peningkatan suhu tubuh dapat ditekan. Oleh karena itu, keberadaan flavonoid pada kedua ekstrak dapat menjadi salah satu dasar untuk menjelaskan aktivitas antipiretik yang diamati, meskipun penelitian ini belum mengukur kadar flavonoid secara kuantitatif atau mengidentifikasi senyawa aktif secara spesifik.

Ringkasan Temuan Utama

Berdasarkan keseluruhan hasil, ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya menunjukkan aktivitas antipiretik pada mencit yang diinduksi pepton 5%. Ekstrak tunggal pepaya memberikan penurunan suhu yang lebih besar daripada ekstrak tunggal srikaya, masing-masing sebesar $1,15^{\circ}\text{C}$ dan $0,95^{\circ}\text{C}$. Pemberian kombinasi menghasilkan penurunan suhu sebesar $1,40^{\circ}\text{C}$ pada perbandingan 1:2, $1,50^{\circ}\text{C}$ pada perbandingan 1:1, dan $1,15^{\circ}\text{C}$ pada perbandingan 2:1. Nilai AUC terendah di antara kelompok perlakuan juga diperoleh pada kombinasi 1:1, yaitu $9.876,37 \pm 23,28$.

Hasil *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antarkelompok ($p < 0,001$). Secara deskriptif, kombinasi srikaya dan pepaya 1:1 merupakan perlakuan yang menunjukkan respons antipiretik paling optimal. Namun, berdasarkan hasil *Post Hoc* yang dilaporkan dalam skripsi, beberapa kelompok kombinasi berada dalam subset yang sama dengan kontrol positif sehingga tidak seluruh perbedaan antarkelompok dapat dinyatakan signifikan. Oleh karena itu, kesimpulan yang paling aman untuk artikel adalah bahwa kombinasi 1:1 menunjukkan efektivitas antipiretik paling baik secara deskriptif, tetapi belum dapat dinyatakan secara pasti lebih unggul secara statistik terhadap seluruh kelompok perlakuan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol daun srikaya dan daun pepaya, baik tunggal maupun kombinasi, menunjukkan aktivitas antipiretik pada mencit putih jantan yang diinduksi pepton 5%, dengan hasil *One-Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan respons antarkelompok secara signifikan ($p < 0,001$). Kombinasi ekstrak srikaya dan pepaya dengan perbandingan 1:1 menunjukkan hasil paling optimal secara deskriptif, ditandai dengan penurunan suhu sebesar $1,50^{\circ}\text{C}$ dan nilai AUC terendah sebesar $9.876,37 \pm 23,28$, meskipun belum dapat dinyatakan lebih unggul secara statistik terhadap seluruh kelompok perlakuan. Penelitian ini terbatas pada penggunaan 32 mencit dengan empat hewan per kelompok, pengujian fitokimia yang masih bersifat kualitatif, serta belum dilakukan analisis khusus untuk membuktikan efek sinergis dan identifikasi senyawa aktif secara spesifik. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan jumlah hewan uji yang lebih besar, melakukan penetapan kadar senyawa aktif secara kuantitatif, menguji keamanan dan toksisitas, serta menggunakan analisis khusus interaksi kombinasi untuk memastikan potensi sinergisme ekstrak daun srikaya dan daun pepaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ayoub, S. S. (2021). Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*, 8(4), 351–371. doi:10.1080/23328940.2021.1886392
- Chandna, A., et al. (2021). Predictors of disease severity in children presenting from the community with febrile illnesses: A systematic review of prognostic studies. *BMJ Global Health*, 6(1), e003451. doi:10.1136/bmjgh-2020-003451
- Christel, S. N. (2022). Aktivitas antipiretik. *Jurnal Keperawatan Info Sains*, 3(2), 81–85.
- Faizah, A. N., Kundarto, W., Sasongko, H., et al. (2021). Uji aktivitas antipiretik kombinasi ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.) pada mencit yang diinduksi ragi. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 275–286. doi:10.20961/jpscr.v6i3.49698
- Green, C., Krafft, H., Guyatt, G., & Martin, D. (2021). Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLOS ONE*, 16(6), e0245815. doi:10.1371/journal.pone.0245815
- Hariono, M., Julianus, J., Djunarko, I., Hidayat, I., Adelya, L., Indayani, F., Auw, Z., Namba, G., & Hariyono, P. (2021). The future of *Carica papaya* leaf extract as an herbal medicine product. *Molecules*, 26(22), 6922. doi:10.3390/molecules26226922
- Hasta Ningrum, S. (2024). Uji efektivitas antipiretik ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap gambaran histopatologi liver mencit putih (*Mus musculus*) yang diinduksi pepton. *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional (SIKESNAS)*.

- Herdaningsih, S., Oktaviyeni, F., Utari, I., et al. (2021). Aktivitas antipiretik ekstrak etanol mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi pepton 5%. *Medical Sains*, 3(2), 75–82.
- Holgersson, J., Ceric, A., Sethi, N., Nielsen, N., & Jakobsen, J. C. (2022). Fever therapy in febrile adults: Systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *The BMJ*, 378, e069620. doi:10.1136/bmj-2021-069620
- Ismail, R., Supriati, H. S., Raun, N. H., et al. (2022). Uji efektivitas ekstrak etanol daun lire (*Hemigraphis repanda* (L.) Hall F.) sebagai antipiretik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan (JUSIKA)*, 5(1).
- Kiromah, N. Z. W., Septiani, S. W., Rahmatulloh, W., & Aji, A. P. (2020). Penetapan parameter standar simplisia dan ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus serratus* L.). *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(1), 207–216. doi:10.30595/pharmacy.v17i1.8833
- Kumar, M., Changan, S., Tomar, M., Prajapati, U., Saurabh, V., Hasan, M., et al. (2021). Custard apple (*Annona squamosa* L.) leaves: Nutritional composition, phytochemical profile, and health-promoting biological activities. *Biomolecules*, 11(5), 614. doi:10.3390/biom11050614
- Kwan, K. K. L., Wong, T. Y., Wu, Q. Y., Dong, T. T. X., Lam, H., & Tsim, K. W. K. (2021). Mass spectrometry-based multi-omics analysis reveals the thermogenetic regulation of herbal medicine in rat model of yeast-induced fever. *Journal of Ethnopharmacology*, 279, 114382. doi:10.1016/j.jep.2021.114382
- Lim, X. Y., Chan, J. S. W., Japri, N., Lee, J. C. W., & Tan, T. Y. C. (2021). *Carica papaya* L. leaf: A systematic scoping review on biological safety and herb-drug interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 5511221. doi:10.1155/2021/5511221
- Mapeka, T. M., Sandasi, M., Viljoen, A. M., & van Vuuren, S. F. (2022). Optimization of antioxidant synergy in a polyherbal combination by experimental design. *Molecules*, 27(13), 4196. doi:10.3390/molecules27134196
- Marbun, E. D. S., Safitri, A., Panjaitan, G. E. S., Simamarta, N. M., Harefa, N. F., & Nabilla, S. (2025). Standarisasi parameter spesifik dan non spesifik simplisia herba suruhan (*Peperomia pellucida* L.). *Jurnal Intelek Insan Cendekia*, 2(8), 16703–16716.
- Maulidah, L. K., Pambudi, D. B., Rahmatullah, S., & Waznah, U. (2022). Optimization of emulgator on body scrub ethanol extract of black mangrove leaves (*Rhizophora mucronata*). *Jurnal Farmasetis*.
- Mauti, I. M., Rini, D. I., Su Djie, & To Rante. (2021). Uji *in vitro* aktivitas antibakteri ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan *Escherichia coli*. *Cendana Medical Journal*, 15, 317–326.
- Mukherjee, P. K., Banerjee, S., & Kar, A. (2021). Molecular combination networks in medicinal plants: Understanding synergy by network pharmacology in Indian traditional medicine. *Phytochemistry Reviews*, 20, 693–703. doi:10.1007/s11101-020-09730-4
- Munawir, H. S. N. D., Alfarizi, M. L., & Novia, P. D. (2025). *Medika: Jurnal Ilmiah Kesehatan*.
- Ningsih, D. (2021). Uji aktivitas antipiretik dan kandungan flavonoid total ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(2), 101–108.
- Osaka, T. (2022). The EP3 and EP4 receptor subtypes both mediate the fever-producing effects of prostaglandin E2 in the rostral ventromedial preoptic area of the

- hypothalamus in rats. *Neuroscience*, 494, 25–37. doi:10.1016/j.neuroscience.2022.05.001
- Piovani, D., et al. (2024). The global burden of enteric fever, 2017–2021: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *eClinicalMedicine*, 77, 102883. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102883
- Pratiwi, S. A., Februyani, N., Basith, A., et al. (2023). Skrining dan uji penggolongan fitokimia dengan metode KLT pada ekstrak etanol kemangi (*Ocimum basilicum* L.) dan sereh dapur (*Cymbopogon citratus*). *Pharmacy Medical Journal*, 6(2).
- Pratomo, M. D., Wardani, D. W., Revonagara, N. A., & Ersyah, D. (2020). Karakteristik pepton dari limbah ikan kurisi (*Nemipterus* sp.) sebagai media pertumbuhan bakteri yang terjamin halal. *Journal of Aquaculture and Fish Health*, 9, 104–113.
- Rozali, Z. F., Zaidiyah, Y. M. L., Lubis, Y. M., et al. (2023). Hidrolisis protein beras oleh ekstrak kasar enzim bromelin. *Jurnal Kesehatan: Jurnal Ilmiah Multi Sciences*, 7(1), 11–14.
- Sarker, M. M. R., Khan, F. K., Mohamed, I. N., et al. (2021). Dengue fever: Therapeutic potential of *Carica papaya* L. leaves. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 610912. doi:10.3389/fphar.2021.610912
- Sedu, A., De Queljoe, E., Lebang, J. S., et al. (2020). Antipyretic effect test of ethanol extract of *Averrhoa bilimbi* L. leaves on white male rats (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 9(4), 595–600.
- Selma, A., Ade, U. M., Saputri, R. A. G., et al. (2024). Formulasi dan uji evaluasi antibakteri masker gel peel-off ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) dengan variasi gelling agent PVA. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 2, 306–312.
- Sharma, A., Sharma, R., Sharma, M., Kumar, M., Barbhai, M. D., Lorenzo, J. M., et al. (2022). *Carica papaya* L. leaves: Deciphering its antioxidant bioactives, biological activities, innovative products, and safety aspects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2451733. doi:10.1155/2022/2451733
- Shiekh, K. A., Olatunde, O. O., Zhang, B., Huda, N., & Benjakul, S. (2021). Pulsed electric field assisted process for extraction of bioactive compounds from custard apple (*Annona squamosa*) leaves. *Food Chemistry*, 359, 129976. doi:10.1016/j.foodchem.2021.129976
- Sinaga, B., Sondak, E. S., Ningsih, A. W., et al. (2022). Pengaruh metode pengeringan terhadap kualitas simplisia daun jambu biji merah (*Psidium guajava* L.). *Jurnal Jamu Kusuma*, 1(2), 67–76.
- Vanni, H. K. (2023). Uji antioksidan ekstrak dan formulasi sediaan krim tabir surya kulit delima putih (*Punica granatum* L.) dengan metode DPPH dan penentuan nilai SPF. *Jurnal Ilmiah Global Farmasi*, 1(X).
- Wahyu, S., et al. (2021). Uji aktivitas ekstrak daun srikaya (*Annona squamosa*) sebagai antipiretik pada tikus jantan galur Wistar secara *in vivo*. *Jurnal ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Science*, 1(1), 1–7.
- Yulia, K., More, E., Nuari, M. W. P., & Bire, R. W. (2025). R. BR. in male white rats of the pepton-induced strain of Wistar. *Jurnal Kesehatan, Sains dan Teknologi*, 4(3), 142–152.