

**EFEK ANTIPIRETIK MADU TERHADAP SUHU TUBUH TIKUS**  
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur**

**Wistar yang Diinduksi Vaksin DPT**

**Karya Tulis Ilmiah**  
untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**Ayu Anindhita Sekarsari Soesilo**

**01.206.5142**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**  
**SEMARANG**

**2010**

**PERP. UNISSULA**

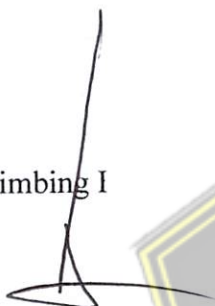
**KARYA TULIS ILMIAH**  
**EFEK ANTIPIRETIK MADU TERHADAP SUHU TUBUH TIKUS**  
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar**  
**yang Diinduksi Vaksin DPT**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh  
**Ayu Anindhita Sekarsari Soesilo**  
**01.206.5142**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 10 Maret 2010  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



dr. H. Masyhudi A.M., M.Kes

Penguji I



dr. Hj. Qathrunnada Djam'an, M.Si.Med

Pembimbing II



Dra. Endang Lestari, M.Pd, M.Pd.Med

Penguji II



dr. Hj. Ken Wirastuti, M.Kes, Sp.S

Semarang, ...19 Maret 2010

Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Sultan Agung  
Dekan,



Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihua, M.Kes, Sp.And

## PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta kekuatan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini yang berjudul “EFEK ANTIPIRETIK MADU TERHADAP SUHU TUBUH TIKUS, Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Vaksin DPT.”

Karya Tulis Ilmiah ini dibuat untuk memenuhi sebagian syarat akademik untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Selesaiannya penulisan Karya Tulis Ilmiah ini tidak terlepas dari bimbingan, arahan, serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, Sp.And, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. dr. H. Masyhudi A.M., M.Kes, selaku dosen pembimbing I dan Dra. Endang Lestari, M.Pd, M.Pd.Med, selaku dosen pembimbing II, yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu, bimbingan dan pengarahan kepada penulis untuk Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. Hj. Qathrunnada Djam'an, M.Si.Med, selaku dosen penguji I dan dr. Hj. Ken Wirastuti, M.Kes, Sp.S, selaku dosen penguji II, yang telah bersedia

meluangkan waktunya untuk menguji serta memberikan kritik dan saran kepada penulis untuk Karya Tulis Ilmiah ini.

4. Keluargaku yang sangat aku cintai dan sayangi, Mama, Papa, adik-adikku Bimo dan Levi, yang selalu memberikan doa, cinta, kasih sayang, semangat, motivasi, dan dukungan baik moral maupun material kepada penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. Sahabat-sahabatku yang baik, Deffy, Risa, Ika, Lilis, Rani, Ocha, Arimbi, Lia, Irma, Indah, dan Rani Towa yang telah memberikan bantuan, semangat, dan motivasi kepada penulis.
6. Teman-temanku, Nova, Henry, Astuti, dan Ifan, yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Serta semua pihak yang telah banyak membantu penulis yang namanya tidak bisa disebutkan satu-persatu disini.

Penulis menyadari bahwa pada penulisan Karya Tulis Ilmiah ini masih banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis akan menerima segala bentuk kritik dan saran yang diberikan kepada penulis guna membangun kesempurnaan pada penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi semua pembaca. Semoga Allah SWT selalu meridhoi semua niat baik kita. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Semarang, Maret 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PRAKATA</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	v
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	ix
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	x
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xi
<b>INTISARI</b> .....	xii
<b>BAB I           PENDAHULUAN</b>	
1. Latar Belakang .....	1
2. Rumusan Masalah .....	3
3. Tujuan Penelitian .....	4
3.1. Tujuan umum .....	4
3.2. Tujuan khusus .....	4
4. Manfaat Penelitian .....	4
4.1. Manfaat teoritis .....	4
4.2. Manfaat praktis .....	4
<b>BAB II           TINJAUAN PUSTAKA</b>	
1. Demam .....	5

1.1. Definisi .....	5
1.2. Patofisiologi .....	5
2. Suhu Tubuh .....	7
2.1. Suhu inti dan suhu kulit .....	7
2.2. Suhu inti normal .....	7
2.3. Pengaturan suhu tubuh – peranan hipotalamus .....	7
2.4. Mekanisme penurunan temperatur bila tubuh terlalu panas .	9
3. Madu .....	10
3.1. Jenis .....	10
3.2. Komposisi .....	11
3.3. Manfaat .....	12
3.4. Efek samping .....	14
3.5. Dosis mengkonsumsi madu .....	15
4. Vaksin DPT .....	15
5. Parasetamol .....	16
6. Efek Madu terhadap Penurunan Suhu Tubuh .....	17
7. Kerangka Teori .....	19
8. Kerangka Konsep .....	20
9. Hipotesis .....	20

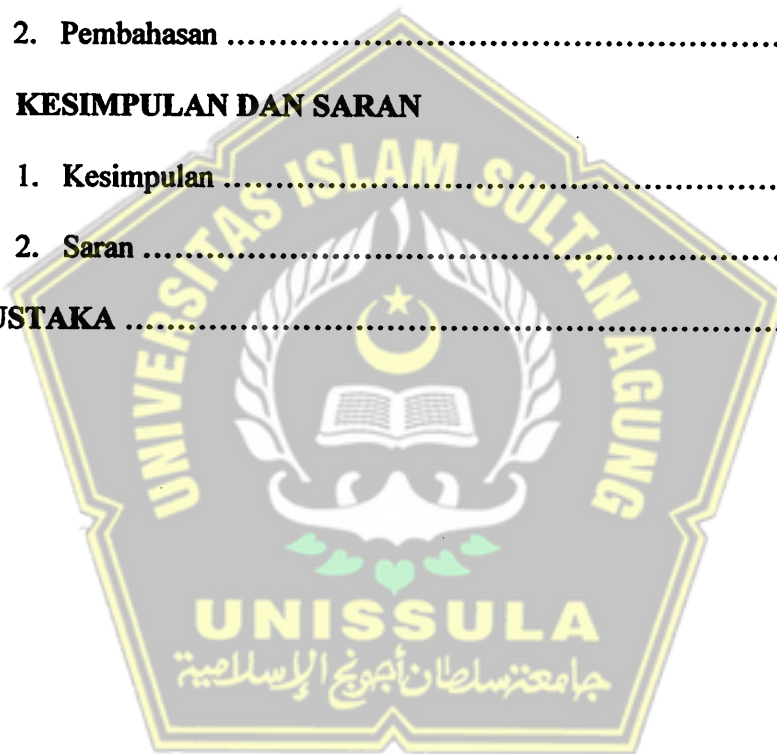
### **BAB III METODE PENELITIAN**

1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	21
2. Variabel dan Definisi Operasional .....	21



2.1. Variabel Penelitian .....	21
2.1.1. Variabel bebas .....	21
2.1.2. Variabel tergantung .....	21
2.1.3. Variabel pengganggu terkendali .....	21
2.2. Definisi Operasional .....	22
2.2.1. Madu .....	22
2.2.2. Suhu tubuh .....	22
3. Populasi dan Sampel .....	23
3.1. Populasi Penelitian .....	23
3.2. Sampel Penelitian .....	23
4. Instrumen dan Bahan Penelitian .....	24
4.3. Instrumen Penelitian .....	24
4.4. Bahan Penelitian .....	24
5. Cara penelitian .....	25
5.1. Pembuatan madu dalam berbagai konsentrasi .....	25
5.2. Perhitungan dosis parasetamol .....	27
5.3. Pemberian perlakuan .....	28
6. Tempat dan Waktu Penelitian .....	29
7. Analisa Hasil .....	29
8. Kerangka Penelitian .....	30
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>
1. Hasil Penelitian .....	31

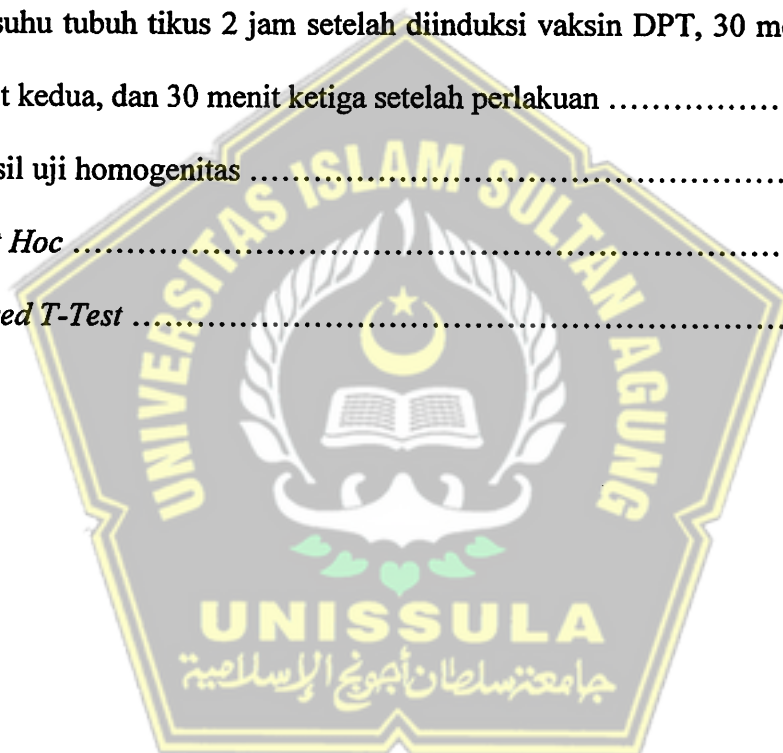
1.1. Uji Normalitas .....	34
1.2. Uji Homogenitas .....	34
1.3. Uji <i>Repeated ANOVA</i> .....	35
1.4. Uji <i>Post Hoc</i> .....	36
1.5. Uji <i>Paired T-Test</i> .....	37
2. Pembahasan .....	39
<b>BAB V</b>	
<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
1. Kesimpulan .....	44
2. Saran .....	44
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	45





## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kandungan Mineral dan Vitamin dalam Madu .....	11
2.2 Komposisi Kimiawi Utama dalam Madu .....	12
4.1 Rerata suhu tubuh tikus pada pengukuran awal .....	31
4.2 Rerata suhu tubuh tikus 2 jam setelah diinduksi vaksin DPT, 30 menit pertama, 30 menit kedua, dan 30 menit ketiga setelah perlakuan .....	33
4.3 Data hasil uji homogenitas .....	35
4.4 Uji <i>Post Hoc</i> .....	36
4.5 Uji <i>Paired T-Test</i> .....	38



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Rumus bangun parasetamol .....	16
4.1 Perubahan suhu badan pada masing-masing kelompok .....	33



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Uji Shapiro-Wilk .....	xiii
Lampiran 2 Uji <i>Repeated ANOVA</i> .....	xv
Lampiran 3 Uji <i>Post Hoc</i> .....	xx
Lampiran 4 Uji <i>Paired T-Test</i> .....	xxi
Lampiran 5 Surat keterangan penelitian .....	xxiv
Lampiran 6 Tabel hasil penelitian .....	xxv
Lampiran 7 Foto penelitian .....	xxvii



## INTISARI

Demam merupakan tanda sebagian besar penyakit dan menjadi gejala yang sering dikeluhkan pasien setiap datang berobat. Madu yang memiliki senyawa aktif antipiretik berupa flavonoid, dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional alamiah untuk mengatasi demam. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek antipiretik madu terhadap suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *pre-post test control group design* menggunakan tikus putih jantan galur wistar dibagi dalam 6 kelompok secara random, terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok I diberi aquadest (kontrol negatif), kelompok II, III, IV, dan V diberi madu konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%, serta kelompok VI diberi parasetamol (kontrol positif). Sebelum diberi perlakuan, tikus diinduksi vaksin DPT 0,2 ml secara intramuskular. Pengukuran suhu dilakukan sebelum diinduksi vaksin DPT ( $T^0$ ), 2 jam setelah diinduksi vaksin DPT ( $T^1$ ), 30 menit pertama ( $T^2$ ), kedua ( $T^3$ ), dan ketiga ( $T^4$ ) setelah perlakuan. Data diuji dengan uji *Repeated ANOVA* dan uji *Post Hoc*.

Hasil uji *Repeated ANOVA* terdapat perbedaan suhu yang bermakna pada keenam kelompok dengan nilai  $p = 0,002$ . Pada uji *Post Hoc* antara kelompok I dengan kelompok III, IV, V, dan VI memiliki nilai  $p < 0,05$ . Kelompok II dengan kelompok VI juga memiliki nilai  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna. Kelompok I dengan kelompok II, serta kelompok VI dengan kelompok III, IV, dan V memiliki nilai  $p > 0,05$  yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna.

Berdasarkan hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa madu memiliki efek antipiretik terhadap suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT.

Kata kunci : madu, suhu tubuh, antipiretik.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. Latar Belakang

Kedaaan demam sejak zaman Hippocrates sudah diketahui sebagai pertanda penyakit. Demam merupakan tanda sebagian besar penyakit dan merupakan petunjuk yang memberikan informasi mengenai aktivitas penyakit. Demam juga merupakan salah satu dari gejala proses inflamasi (Syarif dkk, 2005). Demam merupakan gejala yang sering dikeluhkan pasien setiap kali datang berobat. Sebanyak 10-15% anak dibawa ke dokter karena demam. Bagi seorang dokter pengetahuan mengenai demam dan bagaimana penatalaksanaannya, termasuk pemilihan antipiretik sangatlah diperlukan. (Guyton, 1996)

Banyak orang menggunakan obat-obatan untuk menurunkan suhu tubuhnya tanpa mengetahui efek dari obat tersebut terhadap tubuh kita (Wilmana, 2005). Obat antipiretik yang diproduksi di pasaran seperti *methampyron*, *acetosal*, dan *acetaminofen* mempunyai efek samping yang membahayakan karena sifatnya yang hepatotoksik yang mengandung N-asetil-p-benzokuinonimin, dan juga dapat menimbulkan penyakit seperti trombotopenia, gagal ginjal, hipofosfatemia, metabolik asidosis, dan kelainan sistem pembekuan (Soedarmo, dkk, 2008). Penggunaan obat-obatan modern juga dipertimbangkan kembali terutama karena harga obat-obatan tersebut melambung tinggi, bahkan tidak terbeli oleh masyarakat kalangan

bawah. Oleh karena itu, akhir-akhir ini mulai timbul perhatian ke pengobatan alternatif dengan menggunakan obat-obatan tradisional. (Purbaya, 2007)

Salah satu pengobatan tradisional melalui bahan alamiah yang dapat digunakan untuk mengatasi demam adalah dengan menggunakan madu. Madu memiliki banyak kandungan vitamin dan mineral, serta dikenal sejak jaman dahulu kala sebagai obat mujarab untuk mengatasi berbagai keluhan penyakit. Kerja madu dalam rangka pengobatan tidak secepat obat-obatan kimia, namun penggunaan madu sebagai obat sangat aman dibanding dengan obat berbahan kimia, sehingga madu dapat digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit, salah satunya adalah penyakit demam (Widi, 2008). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Widodo (2000), dilaporkan bahwa pemberian madu sebanyak 20 gram sehari pada 64 anak balita dapat menurunkan tingkat morbiditas terhadap penyakit panas dan pilek. Penelitian yang dilakukan Puspitasari (2007) juga menunjukkan bahwa madu yang berasal dari bunga akasia memiliki efek antiinflamasi hingga menit ke-60.

Madu terdiri dari dua bagian besar, yaitu nutrisi dan non nutrisi. Komposisi madu non-nutrisi yang penting adalah propolis. Komposisi kimia propolis ini sebagian besar berupa flavonoid seperti asam fenolat, asam cinamat, asam kafeat, dan sebagainya (Challem, 1996). Madu merupakan larutan gula yang jenuh, yang sebagian besar terdiri dari fruktosa (38,5 %) dan glukosa (31 %). Selain karbohidrat, madu juga mengandung protein, asam amino, enzim, vitamin, dan mineral. Dalam sebuah penelitian yang



dilakukan oleh Noor (1998), di dalam daun cincau memiliki sebuah senyawa antipiretik berupa golongan alkaloid, yang dimiliki juga oleh madu. Dalam penelitian tersebut dibuktikan bahwa golongan alkaloid tersebut bersifat antipiretik sehingga bisa menurunkan demam. Pada penelitian lainnya, di dalam daun jambu mete juga terdapat senyawa antipiretik golongan alkaloid, yaitu flavonoid yang dapat bekerja menghambat sintesa prostaglandin (Robinson, 1991). Sedangkan menurut Ebadi (2007) madu mengandung flavonoid seperti rhamnetin, kaempferol, naringein, quercetin, dan apigenin. Flavonoid tersebut menghambat proses pembentukan enzim lipooksigenase dan siklooksigenase.

Karena madu memiliki zat-zat aktif yang pada obat tradisional lain terbukti dapat berfungsi sebagai antipiretik, maka penulis ingin melakukan penelitian untuk mengetahui efek antipiretik madu terhadap suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT, sehingga madu diharapkan dapat menjadi alternatif obat dalam pengobatan demam.

## 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah madu memiliki efek antipiretik terhadap suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT ?

### **3. Tujuan Penelitian**

#### **3.1. Tujuan umum**

Untuk mengetahui efek antipiretik madu terhadap suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT.

#### **3.2. Tujuan khusus**

Untuk mengetahui perbedaan efektivitas madu dengan konsentrasi 25 %, 50 %, 75 %, dan 100 % terhadap efek antipiretik suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT.

### **4. Manfaat**

#### **4.1. Manfaat teoritis**

Secara teoritis, hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan rujukan bagi penelitian lebih lanjut dan untuk pengembangan ilmu pengetahuan mengenai penurunan suhu tubuh.

#### **4.2. Manfaat praktis**

Secara praktis, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat luas tentang manfaat madu dalam mengobati demam.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. Demam

##### 1.1. Definisi

Demam (pireksia) adalah keadaan suhu tubuh di atas normal sebagai akibat peningkatan pusat pengaturan suhu di hipotalamus yang dipengaruhi oleh Interleukin-1 (IL-1). Pengaturan suhu pada keadaan sehat atau demam merupakan keseimbangan antara produksi dan pelepasan panas (Soedarmo, dkk, 2008).

Demam, yang berarti suhu tubuh di atas batas normal, dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu. Penyebab tersebut meliputi penyakit bakteri, tumor otak, dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heatstroke* (Guyton, 2008).

##### 1.2. Patofisiologi

Sebagian besar protein, hasil pemecahan protein, dan beberapa zat tertentu lain, terutama toksin liposakarida yang dilepaskan oleh bakteri, dapat menyebabkan peningkatan *set-point* pada termostat hipotalamus. Zat yang menimbulkan efek seperti ini disebut pirogen. Pirogen yang dilepaskan oleh bakteri toksik atau pirogen yang dilepaskan dari degenerasi jaringan tubuh dapat menyebabkan demam selama keadaan sakit. Ketika *set-point* di pusat pengaturan-suhu hipotalamus menjadi

lebih tinggi dari normal, semua mekanisme untuk meningkatkan temperatur tubuh terlibat, termasuk perubahan panas dan peningkatan pembentukan panas. Dalam beberapa jam setelah set-point ditingkatkan, suhu tubuh juga meningkat.

Apabila bakteri atau hasil pemecahan bakteri terdapat dalam jaringan atau dalam darah, keduanya akan difagositosis oleh leukosit darah, makrofag jaringan, dan limfosit pembunuh bergranula besar. Seluruh sel ini selanjutnya mencerna hasil pemecahan bakteri dan melepaskan zat interleukin-1 ke dalam cairan tubuh, yang juga disebut pirogen leukosit atau pirogen endogen ke dalam cairan tubuh. Interleukin-1 saat mencapai hipotalamus, segera mengaktifkan proses yang menimbulkan demam, kadang-kadang meningkatkan suhu tubuh dalam waktu 8 sampai 10 menit. Sedikitnya 1/10 juta gram endotoksin lipopolisakarida dari bakteri, yang beraksi dengan cara ini bersama-sama dengan leukosit darah, makrofag jaringan, dan limfosit pembunuh, dapat menyebabkan demam. Jumlah interleukin-1 yang dibentuk sebagai respons terhadap lipopolisakarida untuk menyebabkan demam hanya beberapa nanogram.

Interleukin-1 menyebabkan demam pertama-tama dengan menginduksi pembentukan salah satu prostaglandin, terutama prostaglandin E<sub>2</sub>, atau zat yang mirip dan zat ini selanjutnya bekerja di hipotalamus untuk membangkitkan reaksi demam. Ketika pembentukan prostaglandin dihambat oleh obat, demam sama sekali tidak terjadi atau paling tidak berkurang (Guyton, 2008).

## 2. Suhu Tubuh

### 2.1. Suhu inti dan suhu kulit

Suhu dari tubuh bagian dalam, yaitu inti, dipertahankan sangat konstan, sekitar  $\pm 1^{\circ}\text{F}$  ( $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ ), dari hari ke hari, kecuali bila seseorang mengalami demam. Mekanisme untuk pengaturan suhu tubuh menggambarkan sistem pengendalian yang dibuat dengan sangat baik. Suhu kulit, berbeda dengan suhu inti, dapat naik dan turun sesuai dengan suhu lingkungan (Guyton, 2008).

### 2.2. Suhu inti normal

Tidak ada tingkat suhu yang dapat dianggap normal, karena pengukuran yang dilakukan pada sebagian orang yang sehat memperlihatkan rentang suhu normal yang diukur per oral. Suhu inti normal rata-rata secara umum adalah antara  $98^{\circ}\text{F}$  dan  $98,6^{\circ}\text{F}$  bila diukur per oral, dan kira-kira  $1^{\circ}\text{F}$  lebih tinggi bila diukur per rektal (Guyton, 2008).

### 2.3. Pengaturan suhu tubuh – peranan hipotalamus

Suhu tubuh diatur hampir seluruhnya oleh mekanisme persarafan umpan balik, dan hampir semua mekanisme ini terjadi melalui pusat pengaturan suhu yang terletak di hipotalamus. Agar mekanisme umpan balik ini dapat berlangsung, harus juga tersedia pendetektor suhu untuk menentukan kapan suhu tubuh menjadi sangat panas atau sangat dingin.

Area preoptik hipotalamus anterior diketahui mengandung sejumlah besar neuron yang sensitif terhadap panas yang jumlahnya kira-kira

sepertiga neuron yang sensitif terhadap dingin. Neuron-neuron ini diyakini berfungsi sebagai sensor suhu untuk mengontrol suhu tubuh. Neuron-neuron yang sensitif terhadap panas ini meningkatkan kecepatan kerjanya sesuai dengan peningkatan suhu, kecepatannya kadang meningkat 2 sampai 10 kali lipat sebagai respon terhadap kenaikan suhu tubuh sebesar 10°C. Apabila area preoptik dipanaskan, kulit di seluruh tubuh dengan segera mengeluarkan banyak keringat, sementara pada waktu yang sama pembuluh darah kulit di seluruh tubuh menjadi sangat berdilatasi. Hal ini merupakan reaksi yang timbul segera untuk menyebabkan tubuh kehilangan panas, dengan demikian membantu mengembalikan suhu tubuh kembali normal.

Walaupun sinyal yang ditimbulkan oleh reseptor suhu di hipotalamus sangat kuat dalam mengatur suhu tubuh, reseptor suhu di bagian lain dari tubuh mempunyai peranan tambahan dalam pengaturan suhu. Apabila seluruh tubuh kedinginan, terjadi pengaruh refleks yang segera dibangkitkan dan mulai meningkatkan suhu tubuh melalui beberapa cara, yaitu dengan memberikan rangsangan kuat sehingga menyebabkan menggigil, yang akhirnya meningkatnya kecepatan pembentukan panas tubuh, dengan menghambat proses berkeringat bila hal ini sudah terjadi, dan dengan meningkatkan vasokonstriksi kulit untuk menghilangkan pemindahan panas tubuh dari kulit. Reseptor suhu tubuh bagian dalam terutama ditemukan di medulla spinalis, di organ dalam abdomen, dan di dalam atau sekitar vena-vena besar di abdomen bagian atas dan rongga



dada. Reseptor dalam ini berbeda fungsinya dengan reseptor kulit, karena reseptor tersebut lebih banyak terpapar dengan suhu inti tubuh daripada suhu permukaan tubuh. Namun, seperti hal lainnya reseptor suhu kulit, reseptor tersebut lebih banyak mendeteksi dingin daripada hangat. Kemungkinan bahwa baik reseptor kulit maupun reseptor tubuh bagian dalam berperan mencegah hipotermia, yaitu mencegah suhu tubuh yang rendah (Guyton, 2008).

#### 2.4. Mekanisme penurunan temperatur bila tubuh terlalu panas

Sistem pengaturan temperatur menggunakan 3 mekanisme penting untuk menurunkan panas tubuh ketika temperatur menjadi sangat tinggi, yaitu :

##### 2.4.1. Vasodilatasi

Pada hampir semua area tubuh, pembuluh darah kulit berdilatasi dengan kuat. Hal ini disebabkan oleh hambatan dari pusat simpatis pada hipotalamus posterior yang menyebabkan vasokonstriksi. Vasodilatasi penuh akan meningkatkan kecepatan pemindahan panas ke kulit sebanyak 8 kali lipat.

##### 2.4.2. Berkeringat

Peningkatan kecepatan kehilangan panas melalui evaporasi yang dihasilkan dari berkeringat ketika temperatur inti tubuh meningkat di atas temperatur kritis 37°C (98,6°F). Peningkatan temperatur tubuh 1°C menyebabkan keringat yang cukup banyak

untuk membuang 10 kali lebih besar kecepatan metabolisme basal dari pembentukan panas tubuh.

#### 2.4.3. Penurunan pembentukan panas

Mekanisme yang menyebabkan pembentukan panas berlebihan, seperti menggigil dan termogenesis kimia, dihambat dengan kuat (Guyton, 2008).

### 3. Madu

Madu adalah suatu cairan kental berasa manis dan lezat, berwarna kuning terang atau kuning tua keemasan yang dihasilkan oleh hewan sejenis serangga, yang disebut lebah atau tawon (Purbaya, 2007).

#### 3.1. Jenis

Ada banyak jenis madu menurut karakteristiknya. Yang paling penting adalah membedakan karakteristik madu berdasarkan sumber nektar, letak geografi, dan teknologi pemrosesannya.

Jenis madu berdasarkan letak geografisnya, misalnya madu Timur Jauh, Bashkirian, Yaman, Cina, Selandia Baru, dan lain-lain. Jenis madu berdasarkan teknologi perolehannya dibedakan menjadi madu peras (*strained honey*) dan madu ekstraksi. Madu peras merupakan madu yang diperas langsung dari sarangnya. Adapun madu ekstraksi adalah madu yang didapat dari proses sentrifugasi. Berdasarkan sumber nektarnya, ada beberapa jenis madu yang umum tersedia : madu alfafa, madu alpukat, madu blueberry, madu *clover*, madu eucalyptus, madu jeruk, madu

cengkih, madu kapas, madu sage, madu bunga bakau (mangrove), madu kopi, madu *wild flower*, dan madu campuran (Suranto, 2007).

### 3.2. Komposisi

Tabel 2.1. Kandungan Mineral dan Vitamin dalam Madu

Nutrisi	Unit	Jumlah rata-rata dalam 100 gram madu	Rekomendasi Kebutuhan sehari (RDA)
Kalori	Kkal	304	2.800
<b>Vitamin :</b>			
A	IU	-	5.000
B1 (thiamin)	Mg	0,004-0,006	1,5
B2 (riboflavin)	Mg	0,002-0,06	1,7
Asam nikotinat (niasin)	Mg	0,11-0,36	20
B6 (piridoksin)	Mg	0,008-0,32	2,0
Asam pantotenat	Mg	0,02-0,11	10
Asam folat	Ug	-	0,4
B12 (sianokobalamin)	Mg	-	6
C	IU	2,2-2,4	60
D	IU	-	400
E (tokoferol)	-	-	30
Biotin	-	-	0,3
<b>Mineral :</b>			
Kalsium	Mg	4-30	1.000
Klorin	Mg	2-20	-
Tembaga	Mg	0,01-0,12	-
Yodium	Mg	-	0,15
Besi	Mg	1-3,4	18
Magnesium	Mg	0,7-13	400
Fosfor	Mg	2-60	1.000
Kalium	Mg	10-470	-
Natrium	Mg	0,6-40	-
Seng	Mg	0,2-0,5	15

(Suranto, 2007)

Tabel 2.2. Komposisi Kimiawi Utama dalam Madu

Komposisi	Jumlah	Komposisi	Jumlah
Total karbohidrat	78,9 g	Ca	2,00 mg
Kadar air	78,00 g	P	12,00 mg
Protein	1,20 g	Fe (mg%)	0,80 mg
Lemak	0,00 g	Na	10,00 mg
Serat kasar	0,00 g	Thiamin	0,10 mg
Abu	0,20 g	Flavonoid	0,02 mg
Kalori	295,00 kal	Niacin	0,20 mg

(Franz, 2008)

### 3.3. Manfaat

Menurut Franz (2008) pemanfaatan madu di bidang kesehatan, antara lain :

#### 3.3.1. Antioksidan dan antibakteri

Kadar zat antioksidan dalam madu tergantung jenis tanaman asalnya. Semakin gelap warna madu, kian banyak zat antioksidan yang terdapat di dalamnya. Phenolik adalah salah satu zat antioksidan dalam madu. Phenolik mampu melawan serangan berbagai penyakit. Ada 2 jenis phenolik yang terdapat dalam madu, yaitu asam 4-hidroksibenzoik dan asam 4-hidroksicinnamik. Setiap gram madu (berwarna gelap) mengandung phenolik lebih dari 2 miligram.

Madu mampu menekan pertumbuhan dan perkembangbiakan berbagai jenis mikroorganisme. Senyawa antibakteri yang terkandung dalam madu diantaranya *Sinapic*, *Isoferulic*, dan *Asam Caffeic*.

### 3.3.2. Antikanker

Madu banyak mengandung asam kafeik yang berfungsi menghambat pertumbuhan sel kanker. Beberapa jenis zat antikanker dalam madu, yaitu 5-fluorouracil, Cyclophosphamide, dan Bezoaldehyde.

### 3.3.3. Membantu pencernaan

Madu lebah juga mengandung beraneka jenis enzim. Akibatnya madu dianjurkan untuk dikonsumsi oleh penderita gangguan pencernaan. Berbagai jenis enzim yang banyak terkandung dalam madu, yaitu diastase, invertase, dan glukosa oksidase. Enzim lain hanya sedikit kadarnya, seperti katalase dan asam protease.

### 3.3.4. Mencegah osteoporosis

Kandungan gula sederhana glukosa dan fruktosa dalam madu mempermudah proses penyerapan kalsium dalam tubuh. Madu juga mengandung Boron. Zat ini bertugas membantu proses penyerapan kalsium dalam tubuh.

### 3.3.5. Menjaga kecantikan

Komponen utama madu yang terdiri dari glukosa dan fruktosa membuat madu bersifat higroskopis. Artinya, madu mampu mengikat air secara baik. Hal itu membuat madu sering digunakan sebagai pelembab kulit. Sifat higroskopis juga memungkinkan madu menyerap sekresi dan lemak di permukaan kulit.

Madu mengandung senyawa antiseptik. Salah satunya adalah inhibine sehingga sangat baik digunakan untuk mencegah iritasi serta mengatasi problem kulit sensitif. Selain itu madu juga mengandung *Alpha Hidroxy Acid (AHAs)*. Senyawa ini membantu melindungi lapisan exofoliate kulit.

#### 3.3.6. Mempercepat penyembuhan luka

Sifat higroskopis madu juga bermanfaat dalam hal penyembuhan luka. Madu menyerap air yang berada dalam luka sehingga menjadi lebih cepat sembuh. Di dalam madu terkandung glukosa oksidase. Jika enzim ini bereaksi dengan air, dihasilkan hydrogen peroksida. Zat ini berfungsi sebagai antiseptik. Zat lain yang terlarut dalam madu dan berfungsi sebagai penangkal serangan bibit penyakit, yaitu flavonoid.

#### 3.4. Efek samping

Madu merupakan nutrisi alami yang efek sampingnya amat minimal. Sebuah penelitian Ladas yang dimuat di *American Journal of Clinical Nutrition* tahun 1995 melaporkan komposisi madu pada orang normal dapat menimbulkan diare atau gangguan perut. Hal ini mungkin disebabkan kandungan fruktosa madu yang cukup tinggi. Kadar fruktosa madu termasuk yang tertinggi sekelompok dengan buah apel dan pir. Tingginya fruktosa madu pada beberapa orang dapat menyebabkan gangguan penyerapan yang disebut malabsorpsi fruktosa. Hal ini cukup merepotkan bagi orang-orang yang sebelumnya punya pencernaan yang



sensitif. Namun, menurut Ladas, hal itu justru menguntungkan untuk orang yang punya keluhan susah buang air besar karena efek laktasif madu tersebut (dalam Suranto, 2007).

Menurut Purbaya (2007) jika dosis dilampaui kandungan glukosa pada madu murni dapat menimbulkan gangguan fungsional pada pankreas sebab organ ini harus bekerja lebih keras untuk mensekresi insulin dalam mencerna glukosa pada madu.

### 3.5. Dosis mengkonsumsi madu

Konsumsi madu yang ideal untuk orang dewasa adalah 100-200 gram per hari. Untuk anak-anak konsumsi madu yang ideal adalah 50-100 gram per hari. Kalau kebutuhan ini tidak terpenuhi, sekurang-kurangnya orang dewasa mengonsumsi madu sebanyak 3 sendok makan per hari, sedangkan anak-anak mengonsumsi setengahnya (Suranto, 2008).

## 4. Vaksin DPT

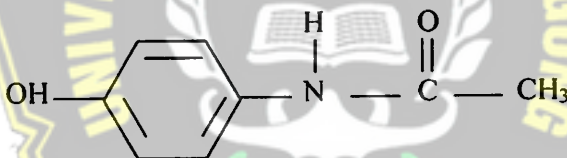
Vaksin DPT adalah suatu vaksin *3-in-1* yang melindungi terhadap difteri, pertusis, dan tetanus (Anonim, 2009). Vaksin DPT mengandung tiga elemen, yaitu toksik *Corynebacterium diphtheriae* (difteri), bakteri *Bordetella pertussis* yang telah dimatikan (seluruh sel), dan toksid *Clostridium tetani* (tetanus) (Samik dkk, 2003).

Vaksin DPT merupakan imunisasi untuk memperoleh kekebalan seumur hidup yang memerlukan penyuntikan berulang (Markum, 1996). Imunisasi DPT diberikan pada usia 2, 4, dan 6 bulan. Dosis yang diberikan adalah 0,5

mL tiap kali pemberian (Rampengan, 2008). Menurut Ranuh dkk (2006) reaksi yang dapat terjadi segera setelah vaksin DPT antara lain demam tinggi, nyeri dan pembengkakan, yang akan hilang dalam dua hari. Vaksin pertusis diambil dari semua sel kuman tersebut (*whole cell*). Bagian sel kuman inilah yang menyebabkan muncul efek samping seperti panas (Ira, 2003).

## 5. Parasetamol

Parasetamol atau asetaminofen adalah derivat para amino fenol yang memiliki efek antipiretik. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu (Ganiswara dkk, 1995). Parasetamol memiliki rumus bangun sebagai berikut :



Gambar 2.1. Rumus bangun parasetamol (Katzung, 2004).

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh (Ganiswara dkk, 1995). Efek samping tak jarang terjadi, antara lain reaksi hipersensitivitas dan kelainan darah. Pada penggunaan kronis dari 3-4 gr sehari dapat terjadi kerusakan hati, pada dosis diatas 6 gr mengakibatkan nekrosis hati yang tidak reversibel. Hepatotoksisitas ini disebabkan oleh metabolit-metabolitnya, yang pada dosis

normal dapat ditangkal oleh glutanin (suatu peptida dengan –SH). Pada dosis diatas 10 gr, persediaan peptida tersebut habis dan metabolit-metabolitnya mengikat pada protein dengan –SH di sel-sel hati, dan terjadilah kerusakan irreversibel. Dosis lebih dari 20 gr sudah berefek fatal. Overdosis bisa menimbulkan antara lain mual, muntah, dan anoreksia (Katzung, 2004).

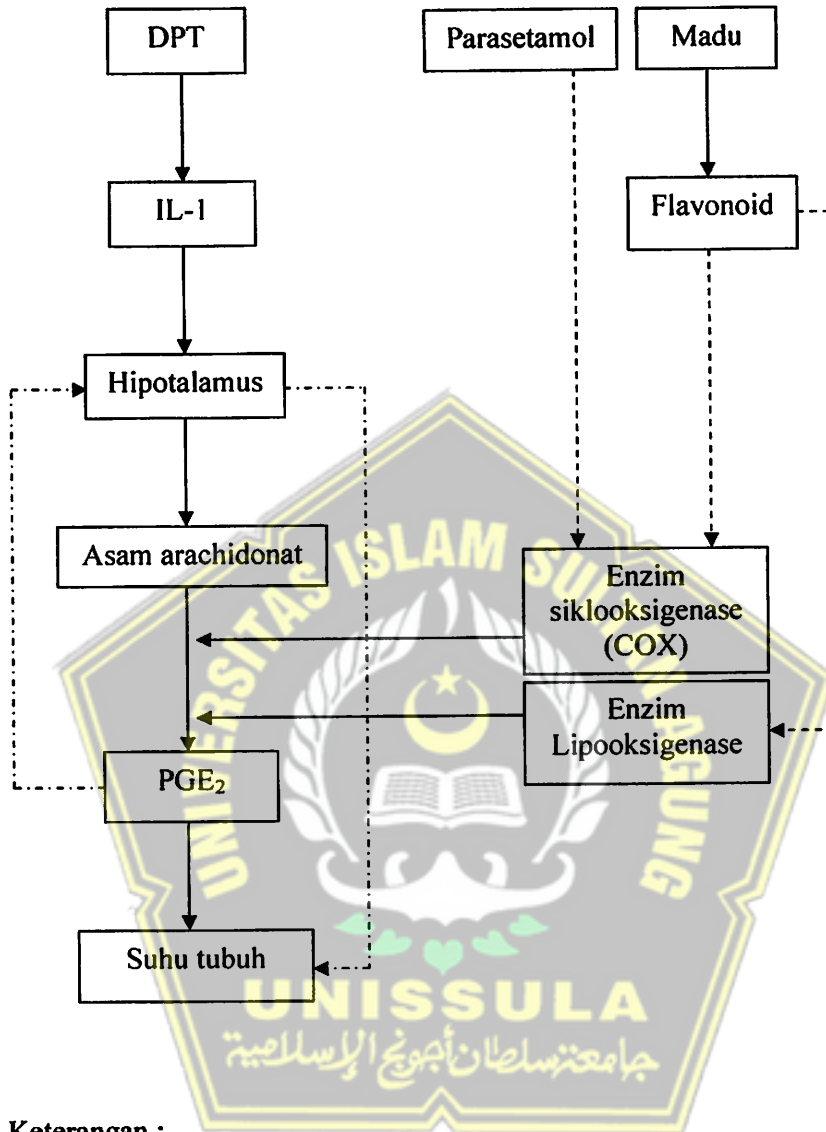
Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500 mg atau sirup yang mengandung 120 mg/5 ml. Dosis parasetamol untuk dewasa 300 mg-1 gr/kali, dengan maksimum 4 gr/hari; untuk anak 6-12 tahun 150-300 mg/kali, dengan maksimum 1,2 gr/hari. Untuk anak 1-6 tahun 60-120 mg/kali dan bayi di bawah 1 tahun 60 mg/kali, pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari (Katzung, 2004).

#### **6. Efek Madu terhadap Penurunan Suhu Tubuh**

Antipiretik bekerja secara sentral menurunkan pusat pengaturan suhu di hipotalamus secara difusi dari plasma ke susunan saraf pusat. Keadaan ini tercapai dengan menghambat siklooksigenase, enzim yang berperan pada sintesis prostaglandin. PGE<sub>2</sub> merupakan mediator demam terpenting. Penurunan pusat suhu akan diikuti respons fisiologi termasuk penurunan produksi panas, peningkatan aliran darah ke kulit, serta peningkatan pelepasan panas melalui kulit dengan radiasi, konveksi, dan penguapan. Sebagian besar antipiretik dan obat antiinflamasi nonsteroid menghambat efek PGE<sub>2</sub> pada reseptor nyeri, permeabilitas kapiler dan sirkulasi, migrasi leukosit, sehingga mengurangi tanda klasik inflamasi (Soedarmo dkk, 2008).

Madu terdiri dari dua bagian besar, yaitu nutrisi dan non nutrisi. Komposisi madu non-nutrisi yang penting adalah propolis. Komposisi kimia propolis ini sebagian besar berupa flavonoid seperti asam fenolat, asam cinamat, asam kafeat, dan sebagainya (Challem, 1996). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Noor (1998) membuktikan bahwa golongan alkaloid bersifat antipiretik sehingga bisa menurunkan demam. Pada penelitian lainnya juga disebutkan bahwa senyawa antipiretik golongan alkaloid, yaitu flavonoid dapat bekerja menghambat sintesa prostaglandin (Robinson, 1991). Flavonoid berfungsi melindungi membran lipid dari kerusakan dan menghambat enzim lipooksigenase, sehingga dapat menimbulkan pengaruh yang lebih luas karena reaksi yang disebabkan oleh enzim lipooksigenase merupakan langkah pertama pada jalur yang menuju ke hormon eukonasoid (prostaglandin, tromboksan, leukotrien). Prostaglandin dan leukotrien berperan dalam sebagian besar reaksi peradangan (Tjay dan Rahardja, 2002). Sedangkan menurut Ebadi (2007) madu mengandung flavonoid seperti rhamnetin, kaempferol, naringein, quercetin, dan apigenin. Flavonoid tersebut menghambat proses pembentukan enzim lipooksigenase dan siklooksigenase.

## 7. Kerangka Teori



Keterangan :

————> : Meningkatkan

- - - - -> : Menurunkan

- - - - -> : Mekanisme umpan balik

### 8. Kerangka Konsep



### 9. Hipotesis

Pemberian madu berpengaruh terhadap penurunan suhu tubuh tikus putih jantan yang telah diinduksi vaksin DPT.





## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan penelitian *pre-post test control group design*.

#### **2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **2.1. Variabel Penelitian**

###### **2.1.1. Variabel bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah madu kapuk randu, dimana ada kelompok yang diberi madu dan ada kelompok yang tidak diberi madu.

###### **2.1.2. Variabel tergantung**

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah suhu tubuh tikus.

###### **2.1.3. Variabel pengganggu terkendali**

Variabel pengganggu dikendalikan untuk menjaga validitas.

Variabel pengganggu tersebut adalah :

###### **2.1.3.1. Variabel subyek penelitian**

Untuk mengendalikan variabel pengganggu dari subyek penelitian, maka jenis tikus yang digunakan untuk subyek penelitian sama, yaitu galur wistar. Jenis kelamin dipilih semua jantan. Berat badan subyek

penelitian antara 150 – 200 gram, umur subyek penelitian antara 2 – 3 bulan, dan berasal dari satu laboratorium.

#### 2.1.3.2. Variabel perawatan

Jenis, kuantitas makanan dan minuman setiap subyek sama, ditempatkan dalam satu laboratorium.

#### 2.1.3.3. Variabel bahan percobaan

Untuk menghindari terjadinya bias yang disebabkan oleh faktor bahan percobaan, maka semua bahan dibuat satu kali pembuatan dengan prosedur pembuatan yang seragam.

### 2.2. Definisi Operasional

#### 2.2.1. Madu

Madu yang digunakan dalam penelitian ini adalah madu kapuk randu produksi PT. Madu Pramuka dan konsentrasi pemberian madu adalah 25 %, 50 %, 75 %, dan 100 %.

- Skala nominal

#### 2.2.2. Suhu tubuh tikus

Suhu tubuh pada tikus putih yang diukur secara per rektal dalam satuan derajat celcius ( $^{\circ}\text{C}$ ). Alat yang digunakan adalah termometer digital dengan merk GEA MEDICAL. Suhu diukur pada waktu sebelum diberi perlakuan ( $T^0$ ), 2 jam setelah diinduksi vaksin DPT ( $T^1$ ), 30 menit pertama setelah perlakuan

(T<sup>2</sup>), 30 menit kedua setelah perlakuan (T<sup>3</sup>), dan 30 menit ketiga setelah perlakuan (T<sup>4</sup>).

- Skala rasio

### 3. Populasi dan Sampel

#### 3.1. Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang ada di Laboratorium Biologi Fakultas Biologi Universitas Negeri Semarang (UNNES).

#### 3.2. Sampel Penelitian

Adapun perhitungan jumlah sampel yang digunakan data penelitian ini berdasarkan rumus Federrer :  $(n-1) (t-1) \geq 15$

Keterangan : t = jumlah kelompok

n = jumlah sampel tiap kelompok

Sampel dibagi menjadi 6 kelompok

Jadi :  $(n-1) (t-1) \geq 15$

$$(n-1) (6-1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Jumlah sampel tiap kelompok yang akan dipakai adalah 6 ekor tikus.

Jadi, jumlah tikus yang akan dipakai adalah 36 ekor tikus dengan umur 2–3 bulan dan berat badan 150–200 gram.

#### **4. Instrumen dan Bahan Penelitian**

##### **4.1. Instrumen Penelitian**

- 4.1.1. Kandang untuk pengelompokkan tikus putih jantan galur wistar lengkap dengan pakan dan minumannya
- 4.1.2. Termometer digital merk GEA MEDICAL
- 4.1.3. Timbangan untuk menimbang berat badan tikus
- 4.1.4. Jam dan stopwatch
- 4.1.5. Jarum suntik dan spuit
- 4.1.6. Sonde oral

##### **4.2. Bahan Penelitian**

- 4.2.1. Madu kapuk randu
- 4.2.2. Parasetamol
- 4.2.3. Vaksin DPT
- 4.2.4. Aquadest
- 4.2.5. Tikus putih jantan galur wistar dengan umur 2 - 3 bulan dan berat badan 150 – 200 gram.

#### **5. Cara Penelitian**

##### **5.1. Pembuatan madu dalam berbagai konsentrasi**

###### **5.1.1. Sediaan madu**

Madu tersedia dalam bentuk aslinya, yaitu cair.

###### **5.1.2. Dosis madu untuk manusia (70 kg)**

Dosis madu untuk manusia (dewasa) adalah 200 gr.

### 5.1.3. Dosis madu untuk setiap tikus (200 gr)

Dosis madu untuk manusia : 200 gr

Konversi dosis madu untuk tikus :

$$= 200 \text{ gr} \times \text{nilai konversi}$$

$$= 200 \text{ gr} \times 0,018$$

$$= 3,6 \text{ gr} / 200 \text{ gr BB}$$

### 5.1.4. Volume pemberian madu

Dosis madu untuk 1 tikus = 3,6 gr

Volume yang diberikan per oral untuk 1 tikus = 3,6 gr = 3,6 ml

(dimana volume maksimal yang dapat diberikan per oral pada tikus dalam 1 kali pemberian adalah 5 ml).

Jadi volume untuk setiap tikus : 3,6 ml/hari

Pengenceran dengan menggunakan persamaan berikut:

$$N1 \times V1 = N2 \times V2$$

Keterangan :

N1 = konsentrasi awal

V1 = volume awal

N2 = konsentrasi akhir

V2 = volume akhir

#### 5.1.4.1. Untuk memperoleh madu lebah dengan konsentrasi 25 %

sebanyak 3,6 ml diperoleh dengan melakukan pengenceran sebagai berikut :

$$N_1 \times V_1 = N_2 \times V_2$$

$$100 \% \times V_1 = 25 \% \times 3,6 \text{ ml}$$

$$V_1 = 0,9 \text{ ml}$$

Kemudian untuk memperoleh volume 3,6 ml ditambahkan aquadest sebanyak 2,7 ml ke dalam 0,9 ml madu lebah 100 %.

- 5.1.4.2. Untuk memperoleh madu lebah dengan konsentrasi 50 % sebanyak 3,6 ml diperoleh dengan melakukan pengenceran sebagai berikut :

$$N_1 \times V_1 = N_2 \times V_2$$

$$100 \% \times V_1 = 50 \% \times 3,6 \text{ ml}$$

$$V_1 = 1,8 \text{ ml}$$

Kemudian untuk memperoleh volume 3,6 ml ditambahkan aquadest sebanyak 1,8 ml ke dalam 1,8 ml madu lebah 100 %.

- 5.1.4.3. Untuk memperoleh madu lebah dengan konsentrasi 75 % sebanyak 3,6 ml diperoleh dengan melakukan pengenceran sebagai berikut :

$$N_1 \times V_1 = N_2 \times V_2$$

$$100 \% \times V_1 = 75 \% \times 3,6 \text{ ml}$$

$$V_1 = 2,7 \text{ ml}$$



Kemudian untuk memperoleh volume 3,6 ml ditambahkan aquadest sebanyak 0,9 ml ke dalam 2,7 ml madu lebah 100 %.

## 5.2. Perhitungan dosis parasetamol

### 5.2.1. Sediaan parasetamol

Parasetamol tersedia dalam bentuk tablet 500 mg atau sirup 120 mg / 5 ml.

### 5.2.2. Dosis parasetamol

Dosis parasetamol yang digunakan adalah dosis untuk manusia dewasa (70 kg), yaitu 500 mg.

### 5.2.3. Dosis parasetamol untuk tikus (200 gr)

Konversi dosis obat untuk tikus

$$\begin{aligned}
 &= \text{dosis manusia (70 kg)} \times \text{nilai konversi} \\
 &= 500 \text{ mg} \times 0,018 \\
 &= 9 \text{ mg} / 200 \text{ gr BB}
 \end{aligned}$$

Sirup parasetamol mengandung = 120 mg/5 ml

Dosis 1 ekor tikus = 9 mg

$$= (9/120) \times 5 \text{ ml}$$

$$= 0,375 \text{ ml}$$

## 5.3. Pemberian perlakuan

Penelitian dilakukan dengan cara membagi jumlah sampel tikus putih jantan galur wistar yang jumlahnya 36 ekor secara random menjadi 6 kelompok. Kemudian tikus tersebut diukur temperatur rektal

untuk mengetahui suhu awalnya, kemudian disuntik vaksin DPT 0,2 ml secara intramuskular. Sebagai titik awal pengamatan suhu diambil pada 2 jam setelah pemberian vaksin DPT, dimana masih terjadi kenaikan suhu. Kemudian masing-masing kelompok mendapat perlakuan sebagai berikut :

Kelompok I sebagai kelompok kontrol negatif : diberi aquadest sebanyak 3 ml p.o.

Kelompok II sebagai kelompok uji : masing-masing tikus diberi madu dengan konsentrasi 25 % sebanyak 3,6 ml p.o.

Kelompok III sebagai kelompok uji : masing-masing tikus diberi madu dengan konsentrasi 50 % sebanyak 3,6 ml p.o.

Kelompok IV sebagai kelompok uji : masing-masing tikus diberi madu dengan konsentrasi 75 % sebanyak 3,6 ml p.o.

Kelompok V sebagai kelompok uji : masing-masing tikus diberi madu dengan konsentrasi 100 % sebanyak 3,6 ml p.o.

Kelompok VI sebagai kelompok kontrol positif : masing-masing tikus diberi parasetamol sebanyak 0,375 ml p.o.

Kemudian setelah pemberian vaksin DPT dan madu, dilakukan pengukuran secara rektal kembali terhadap tikus tersebut pada 30 menit pertama, 30 menit kedua, dan 30 menit ketiga.

Waktu pengukuran ini ditentukan berdasarkan onset madu yang dapat berdifusi di dalam metabolisme tubuh dalam waktu tujuh menit (Anonim, 2008). Kemudian pada penelitian-penelitian sebelumnya yang

dilakukan untuk mengetahui efek antipiretik kandungan zat flavonoid, diketahui bahwa efek antipiretik flavonoid dapat muncul pada 1-3 jam setelah pemberian perlakuan.

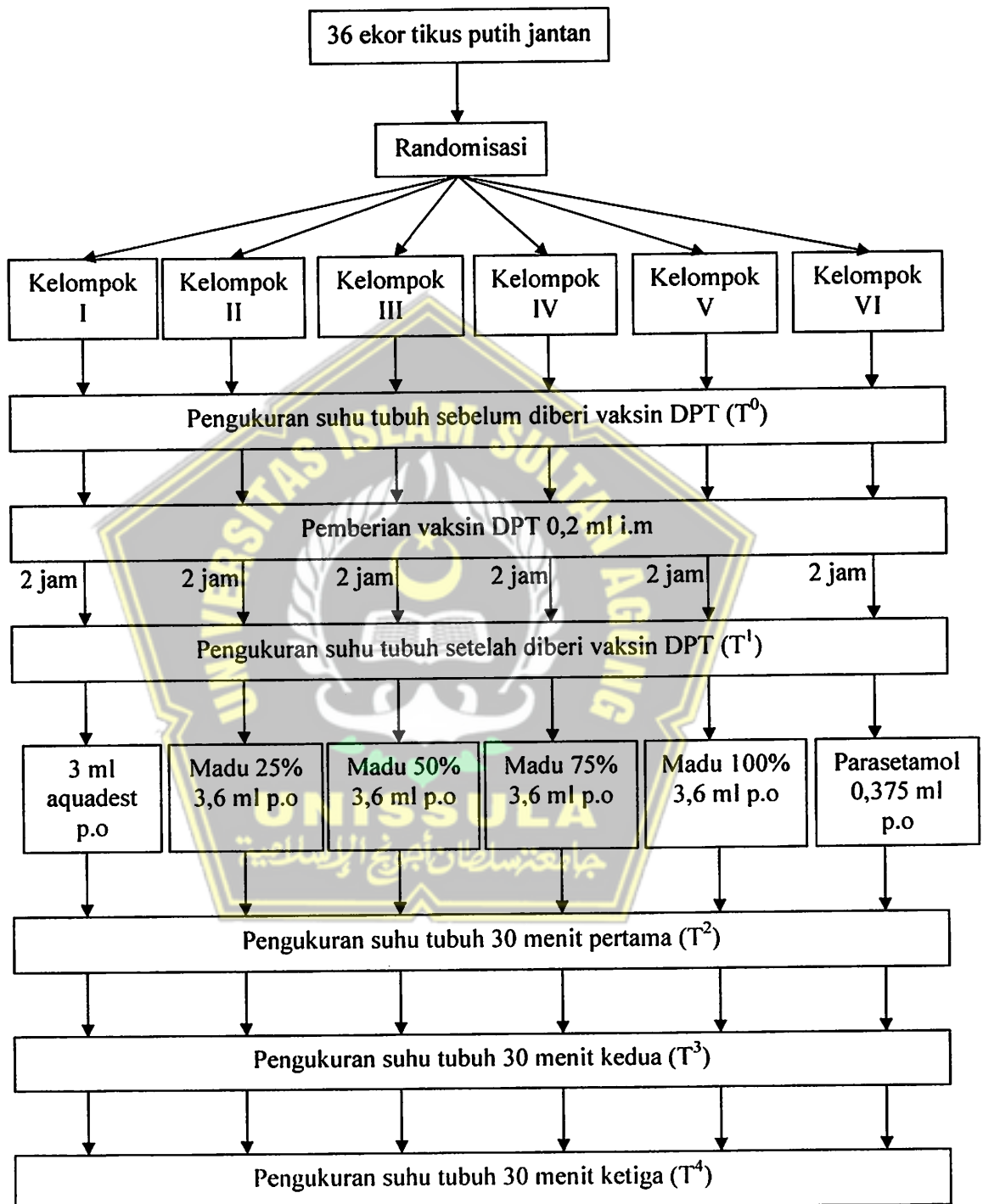
## 6. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama 1 hari di Laboratorium Biologi Fakultas Biologi Universitas Negeri Semarang (UNNES) pada tanggal 12 Januari 2010.

## 7. Analisis Hasil

Data yang diperoleh pada pengukuran suhu tubuh pada masing-masing tikus di setiap kelompok dianalisis dengan program komputer SPSS. Data mengenai suhu tubuh pada tiap kelompok tersebut terlebih dahulu dilakukan uji deskriptif dengan melakukan *editing*, *coding*, *entering*, dan *cleaning* untuk melihat nilai mean, median, dan modus. Setelah itu dilakukan analisa awal untuk uji normalitas dan homogenitas, yaitu dengan uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene's Test*. Karena data normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji hipotesis *Repeated ANOVA*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Paired T-Test* untuk uji beda antara 2 kelompok dalam tiap satuan waktu dan uji *Post Hoc* untuk uji beda antara 2 kelompok.

## 8. Kerangka Penelitian



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 1. Hasil Penelitian

Setelah dilakukan penelitian, didapatkan hasil dari masing-masing kelompok uji dan kelompok kontrol sebagai berikut :

Hasil pengukuran suhu tubuh tikus putih jantan galur wistar pada kondisi awal ( $T^0$ ) menunjukkan suhu rata-rata 36,4°C pada kelompok I (kontrol negatif), kelompok II (madu konsentrasi 25%) memiliki suhu rata-rata 36,8°C, kelompok III (madu konsentrasi 50%) dengan suhu rata-rata 36,7°C, kelompok IV (madu konsentrasi 75%) dengan suhu rata-rata 36,8°C, kelompok V (madu konsentrasi 100%) dengan suhu rata-rata 36,6°C, dan kelompok VI (kontrol positif) dengan suhu rata-rata 36,7°C.

Tabel 4.1. Rerata suhu tubuh tikus pada pengukuran awal

Kelompok	Mean
Kontrol negatif (aquadest)	36,4
Madu konsentrasi 25%	36,8
Madu konsentrasi 50%	36,7
Madu konsentrasi 75%	36,8
Madu konsentrasi 100%	36,6
Kontrol positif (parasetamol)	36,7

Pada waktu 2 jam setelah diinduksi vaksin DPT, total rata-rata suhu tubuh tikus putih jantan galur wistar ( $T^1$ ) mencapai suhu  $37,7^{\circ}\text{C}$ . Dimana rata-rata suhu terendah diperoleh pada kelompok I dan VI, yaitu  $37,6^{\circ}\text{C}$ . Suhu tertinggi terdapat pada kelompok II, yaitu  $37,9^{\circ}\text{C}$ . Pada kelompok III dan IV diperoleh suhu rata-rata yang sama, yaitu  $37,8^{\circ}\text{C}$ . Sedangkan pada kelompok V diperoleh suhu rata-rata  $37,7^{\circ}\text{C}$ .

Pada waktu 30 menit pertama ( $T^2$ ), kedua ( $T^3$ ), dan ketiga ( $T^4$ ) setelah perlakuan, suhu tubuh tikus putih jantan galur wistar pada tiap kelompoknya mengalami perubahan. Pada kelompok I terlihat bahwa suhu tubuh tikus pada kelompok tersebut mengalami kenaikan pada 30 menit pertama, kedua, dan ketiga setelah perlakuan. Sedangkan pada kelompok II, III, IV, V, dan VI terlihat bahwa suhu tubuh tikus di kelompok-kelompok tersebut mengalami penurunan pada 30 menit pertama, kedua, dan ketiga setelah perlakuan.

Pada 30 menit kedua setelah perlakuan, penurunan suhu tubuh tikus pada kelompok II, III, IV, V, dan VI terlihat berbeda daripada 30 menit pertama setelah perlakuan. Begitu juga pada waktu 30 menit ketiga setelah perlakuan, penurunan suhu tubuh tikus terlihat berbeda pula dengan waktu 30 menit kedua setelah perlakuan.

Pada waktu 30 menit ketiga setelah perlakuan suhu tubuh tikus terlihat paling berbeda pada semua kelompok. Pada kelompok I terlihat suhu tubuh tikus pada waktu tersebut merupakan suhu tertinggi. Sedangkan pada kelompok II, III, IV, V dan VI terlihat suhu tubuh tikus pada waktu tersebut merupakan suhu terendah.



Tabel 4.2. Rerata suhu tubuh tikus 2 jam setelah diinduksi vaksin DPT, 30 menit pertama, 30 menit kedua, dan 30 menit ketiga setelah perlakuan

Kelompok	Mean				
	T <sup>0</sup>	T <sup>1</sup>	T <sup>2</sup>	T <sup>3</sup>	T <sup>4</sup>
Kontrol negatif (aquadest)	36,4	37,6	37,7	37,9	38,2
Madu konsentrasi 25%	36,8	37,3	37,4	37,1	36,8
Madu konsentrasi 50%	36,7	37,8	37,3	36,9	36,4
Madu konsentrasi 75%	36,8	37,8	37,3	36,8	36,4
Madu konsentrasi 100%	36,6	37,7	37,1	36,5	36,2
Kontrol positif (parasetamol)	36,7	37,6	36,9	36,5	36,1

Keterangan :

T0 = Suhu awal

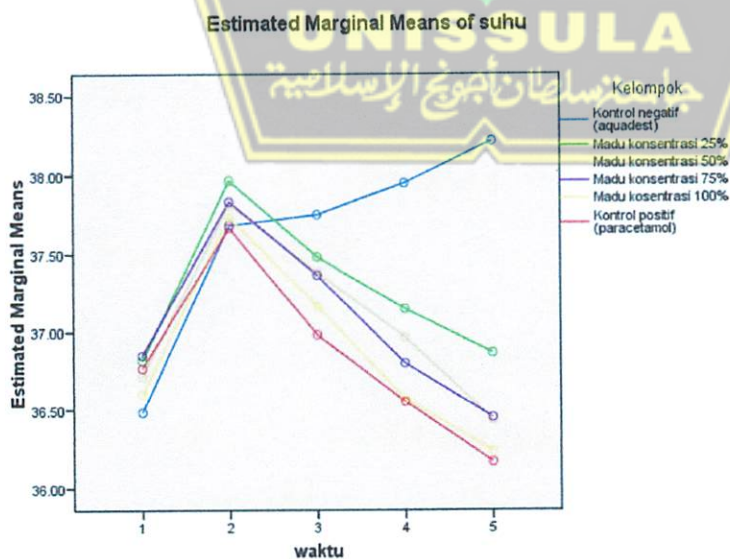
T1 = Suhu setelah 2 jam induksi DPT

T2 = Suhu setelah 30' pertama post treatment

T3 = Suhu setelah 30' kedua post treatment

T4 = Suhu setelah 30' ketiga post treatment

Gambar 4.1. Perubahan suhu badan pada masing-masing kelompok



Berdasarkan gambar 4.1. tersebut menunjukkan bahwa secara umum terjadi kenaikan suhu tubuh tikus jantan galur wistar setelah diinduksi vaksin DPT pada semua kelompok. Pada 30 menit pertama setelah perlakuan pada kelompok II, III, IV, V, dan VI terjadi penurunan suhu. Pada 30 menit kedua dan ketiga setelah perlakuan pada kelompok-kelompok tersebut juga terjadi penurunan suhu tubuh.

Untuk membuktikan bahwa pemberian madu dapat secara signifikan memberikan penurunan terhadap suhu tubuh tikus jantan galur wistar, maka dilakukan pengujian secara statistik.

#### 1.1. Uji Normalitas

Pada uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk test*, karena jumlah sampel yang digunakan  $\leq 50$ . Didapatkan hasil suhu tubuh tikus memiliki probabilitas yang lebih besar dari 0,05 ( $p > 0,05$ ), hal ini menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Hasil uji normalitas terdapat pada lampiran 1.

#### 1.2. Uji Homogenitas

Untuk mengetahui apakah dua atau lebih kelompok mempunyai varians yang sama atau tidak, maka dilakukan uji varians atau uji homogenitas dengan menggunakan *Levene's test*.

Tabel 4.3. Data hasil uji homogenitas

Waktu	F	df1	df2	Sig.
T <sup>0</sup>	1,982	5	30	,110
T <sup>1</sup>	1,780	5	30	,147
T <sup>2</sup>	1,175	5	30	,344
T <sup>3</sup>	1,098	5	30	,382
T <sup>4</sup>	1,530	5	30	,210

### Hipotesis

H0 : Data mempunyai varians yang sama (homogen).

H1 : Data tidak mempunyai varians yang sama (tidak homogen).

### Keterangan :

- Jika  $p > 0,05$  maka H0 diterima
- Jika  $p < 0,05$  maka H0 ditolak atau H1 diterima

Berdasarkan tabel tersebut pada uji homogenitas dengan *Levene's test* menunjukkan hasil probabilitas yang lebih besar dari 0,05 ( $p > 0,05$ ), hal ini menunjukkan H0 diterima atau dapat disimpulkan bahwa data tersebut mempunyai varians yang sama (homogen).

### 1.3. Uji *Repeated ANOVA*

Uji *Repeated ANOVA* digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok berdasarkan variabel waktu. Tabel untuk hasil univariate tests dapat dilihat pada lampiran 2. Pada tabel tersebut diketahui nilai probabilitas adalah 0,002 ( $p < 0,05$ ), dapat diartikan

terdapat perbedaan suhu tubuh tikus yang dihasilkan secara bermakna pada kelima waktu pengukuran. Untuk mengetahui perbedaan di antara kelompok pada setiap waktu perlakuan, maka dilakukan analisis *Paired T-Test*.

Sedangkan tabel untuk hasil *multivariate tests* dapat dilihat pada lampiran 2. Pada tabel tersebut diketahui nilai probabilitas yang diperoleh adalah  $p = 0,000$  ( $p < 0,005$ ), yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan suhu tubuh tikus yang dihasilkan secara bermakna pada keenam kelompok. Untuk mengetahui kelompok manakah yang berbeda, maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Test*.

#### 1.4. Uji *Post Hoc*

Pada uji ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan *mean* kelompok satu dengan yang lainnya.

Tabel 4.4. Uji *Post Hoc*

Kelompok	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI
K I	-	,058	,005*	,005*	,000*	,000*
K II	,058	-	,298	,290	,038*	,025*
K III	,005*	,298	-	,986	,274	,205
K IV	,005*	,290	,986	-	,282	,211
K V	,000*	,038*	,274	,282	-	,856
K VI	,000*	,025*	,205	,211	,856	-

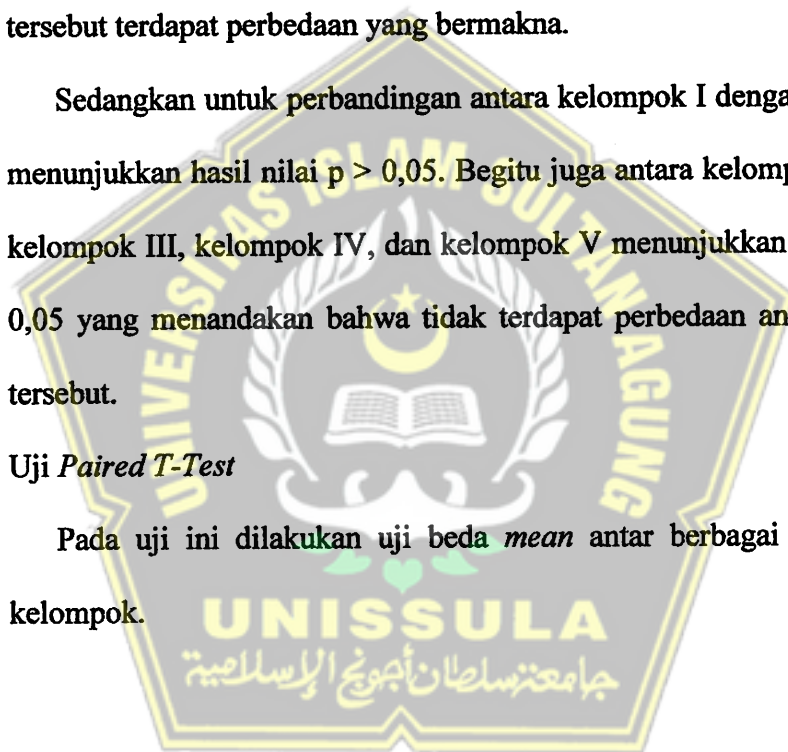
\*) Beda secara signifikan

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa antara kelompok I (kontrol negatif) dengan kelompok III (madu konsentrasi 50%), kelompok IV (madu konsentrasi 75%), kelompok V (madu konsentrasi 100%), dan kelompok VI (kontrol positif) memiliki nilai  $p < 0,05$ . Kemudian kelompok VI dengan kelompok I dan kelompok II (madu konsentrasi 25%) juga memiliki nilai  $p < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa antara kelompok tersebut terdapat perbedaan yang bermakna.

Sedangkan untuk perbandingan antara kelompok I dengan kelompok II menunjukkan hasil nilai  $p > 0,05$ . Begitu juga antara kelompok VI dengan kelompok III, kelompok IV, dan kelompok V menunjukkan hasil nilai  $p > 0,05$  yang menandakan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kelompok tersebut.

#### 1.5. Uji *Paired T-Test*

Pada uji ini dilakukan uji beda *mean* antar berbagai waktu di tiap kelompok.



Tabel 4.5. Uji *Paired T-Test*

	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI
Perbandingan $T^0-T^1$	,000*	,000*	,002*	,000*	,005*	,000*
Perbandingan $T^0-T^2$	,001*	,022*	,022*	,050	,006*	,311
Perbandingan $T^0-T^3$	,000*	,210	,392	,756	,872	,234
Perbandingan $T^0-T^4$	,000*	,865	,330	,051	,040*	,045*
Perbandingan $T^1-T^2$	,739	,014*	,005*	,011*	,007*	,016*
Perbandingan $T^1-T^3$	,203	,005*	,001*	,000*	,001*	,001*
Perbandingan $T^1-T^4$	,048*	,004*	,000*	,000*	,001*	,001*
Perbandingan $T^2-T^3$	,033*	,017*	,007*	,011*	,002*	,034*
Perbandingan $T^2-T^4$	,007*	,011*	,000*	,004*	,000*	,001*
Perbandingan $T^3-T^4$	,005*	,010*	,003*	,006*	,007*	,026*

\*) Beda secara signifikan

Setelah dilakukan uji *Paired T-Test*, maka dapat ditarik kesimpulan yaitu pada perubahan dari  $T^0$  ke  $T^1$  diperoleh adanya perbedaan suhu tubuh yang bermakna di semua kelompok. Pada perubahan dari  $T^0-T^2$  diperoleh adanya perbedaan suhu yang bermakna pada kelompok I, II, III, dan V. Pada perubahan dari  $T^0-T^3$  diperoleh adanya perbedaan suhu yang bermakna hanya pada kelompok I. Perubahan dari  $T^0-T^4$  diperoleh adanya perbedaan suhu yang bermakna pada kelompok I, V, dan VI. Perubahan dari  $T^1-T^2$  dan dari  $T^1-T^3$  diperoleh adanya perbedaan suhu yang bermakna pada kelompok II, III, IV, V, dan VI. Perubahan dari  $T^1-T^4$ ,  $T^2-T^3$ ,  $T^2-T^4$ ,



dan  $T^3-T^4$ , diperoleh adanya perbedaan suhu yang bermakna pada semua kelompok.

Sedangkan pada kelompok-kelompok yang lainnya menunjukkan nilai  $p > 0,05$ , yang artinya tidak terdapat perbedaan suhu tubuh yang bermakna.

## 2. Pembahasan

Berdasarkan beberapa data hasil penelitian, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa pada semua kelompok terjadi peningkatan suhu pada 2 jam setelah diinduksi vaksin DPT dan menunjukkan perbedaan yang bermakna antara suhu sebelum divaksin dengan sesudah divaksin DPT.

Pada kelompok I (kontrol negatif) terjadi peningkatan suhu tubuh pada 2 jam setelah diinduksi vaksin DPT. Namun, pada kelompok ini tidak terjadi penurunan suhu tubuh pada 30 menit pertama, kedua, dan ketiga setelah pemberian aquadest. Hal ini dikarenakan masih terjadi peningkatan suhu akibat dari induksi vaksin DPT. Sehingga terdapat perbedaan yang bermakna sebelum diinduksi vaksin DPT dengan suhu akhir setelah pemberian aquadest.

Pada kelompok II (madu konsentrasi 25%), III (madu konsentrasi 50%), IV (madu konsentrasi 75%), dan V (madu konsentrasi 100%) setelah pemberian madu dengan konsentrasi yang berbeda-beda terjadi penurunan suhu pada menit pertama, kedua, dan ketiga. Hal ini menunjukkan perbedaan yang bermakna antara suhu setelah diinduksi vaksin DPT dengan suhu setelah setelah diberikan perlakuan. Sehingga membuktikan bahwa madu memberikan efek antipiretik.

Kelompok VI (kontrol positif) pada 30 menit pertama, kedua, dan ketiga setelah pemberian parasetamol terjadi penurunan suhu. Sehingga menunjukkan perbedaan yang bermakna antara suhu setelah diinduksi vaksin DPT dengan suhu setelah setelah diberikan perlakuan.

Berdasarkan uji *Post Hoc Test* pada keenam perlakuan menunjukkan hasil adanya perbedaan kelompok yang bermakna antara kelompok I (kontrol negatif) dengan kelompok III (madu konsentrasi 50%), IV (madu konsentrasi 75%), V (madu konsentrasi 100%), dan VI (kontrol positif). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian madu dan parasetamol menurunkan suhu tubuh tikus.

Kemudian pada perbandingan antara kelompok VI dengan kelompok I dan II (madu konsentrasi 25%) juga menunjukkan hasil adanya perbedaan yang bermakna. Sedangkan pada perbandingan antara kelompok I dengan kelompok II, serta kelompok VI dengan kelompok III, IV, V menunjukkan hasil tidak adanya perbedaan yang bermakna. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kelompok III (madu konsentrasi 50%), IV (madu konsentrasi 75%), dan V (madu konsentrasi 100%) memiliki efek antipiretik yang tidak berbeda secara statistik dengan kelompok kontrol positif (parasetamol).

Meskipun kelompok II berbeda secara statistik dengan kelompok VI bukan berarti pada kelompok II (madu konsentrasi 25%) tidak memberikan efek antipiretik, karena pada kelompok tersebut tetap terjadi penurunan suhu tubuh jika dibandingkan dengan kelompok I (kontrol negatif), meskipun belum seefektif parasetamol.

Pemberian aquadest tidak menunjukkan perubahan terhadap penurunan suhu tubuh tikus putih jantan galur wistar. Penggunaan parasetamol menunjukkan penurunan terhadap suhu tubuh tikus putih galur wistar yang telah diinduksi vaksin DPT. Parasetamol merupakan obat antipiretik yang efektif dengan waktu paruh 1-3 jam (Ganiswarna, 1995). Pemberian madu konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100% sebanyak 3,6 ml peroral memberikan efek penurunan suhu tubuh secara signifikan sampai pada 30 menit ketiga setelah pemberian perlakuan. Sehingga membuktikan teori bahwa madu mempunyai efek antipiretik, yaitu menurunkan suhu tubuh.

Antipiretik bekerja secara sentral menurunkan pusat pengaturan suhu di hipotalamus secara difusi dari plasma ke susunan saraf pusat. Keadaan ini tercapai dengan menghambat siklooksigenase, enzim yang berperan pada sintesis prostaglandin, dan dimana  $PGE_2$  merupakan mediator demam terpenting. Sebagian besar antipiretik dan obat antiinflamasi nonsteroid menghambat efek  $PGE_2$  pada reseptor nyeri, permeabilitas kapiler dan sirkulasi, migrasi leukosit, sehingga mengurangi tanda klasik inflamasi (Soedarmo dkk, 2008).

Madu terdiri dari dua bagian besar, yaitu nutrisi dan non nutrisi. Komposisi madu non-nutrisi yang penting adalah propolis. Komposisi kimia propolis ini sebagian besar berupa flavonoid seperti asam fenolat, asam cinamat, asam kafeat, dan sebagainya (Challem, 1996). Pada penelitian yang dilakukan Robinson (1991) disebutkan bahwa senyawa antipiretik golongan alkaloid, yaitu flavonoid dapat bekerja menghambat sintesa prostaglandin. Flavonoid berfungsi

melindungi membran lipid dari kerusakan dan menghambat enzim lipooksigenase, sehingga dapat menimbulkan pengaruh yang lebih luas karena reaksi yang disebabkan oleh enzim lipooksigenase merupakan langkah pertama pada jalur yang menuju ke hormon eukonasoid (prostaglandin, tromboksan, leukotrien). Prostaglandin dan leukotrien berperan dalam sebagian besar reaksi peradangan (Tjay dan Rahardja, 2002). Sedangkan menurut Ebadi (2007) madu mengandung flavonoid seperti rhamnetin, kaempferol, naringein, quercetin, dan apigenin. Flavonoid tersebut menghambat proses pembentukan enzim lipooksigenase dan siklooksigenase, sehingga demam berkurang.

Hasil penelitian ini menjawab hipotesis. Madu dengan konsentrasi 50%, 75%, dan 100% terbukti memiliki efek antipiretik yang sama dengan parasetamol. Walaupun pada kelompok-kelompok tersebut memiliki hasil yang berbeda, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini dikarenakan parasetamol dan kandungan flavonoid yang terdapat di dalam madu memiliki sifat yang sama, yaitu sebagai senyawa antipiretik (Robinson, 1991). Sedangkan madu dengan konsentrasi 25% memiliki perbedaan yang bermakna dengan parasetamol. Hal ini dikarenakan madu dengan konsentrasi lebih dari 30% memiliki fungsi yang jauh lebih baik (Anonim, 2008). Namun, madu dengan konsentrasi 25% tetap dapat menurunkan suhu tubuh karena efek antipiretik yang dimilikinya.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Widodo (2000), dilaporkan bahwa pemberian madu sebanyak 20 gram sehari pada 64 anak balita dapat

menurunkan tingkat morbiditas terhadap penyakit panas dan pilek. Penelitian yang dilakukan Puspitasari (2007) juga menunjukkan bahwa madu yang berasal dari bunga akasia memiliki efek antiinflamasi termasuk terhadap panas hingga menit ke-60. Beda penelitian ini dengan penelitian tersebut adalah bahwa pada penelitian ini menggunakan madu kapuk randu sebanyak 3,6 ml dengan konsentrasi yang berbeda-beda dan memberikan efek penurunan suhu tubuh sampai 30 menit ketiga (90 menit) setelah perlakuan.

Penelitian ini menggunakan parasetamol sebagai kontrol positifnya karena adanya kesamaan fungsi dengan kandungan flavonoid yang terdapat di dalam madu, yaitu sebagai antipiretik. Pada penelitian selanjutnya juga bisa menggunakan golongan antipiretik lainnya, seperti golongan asam propionat, salisilat, dan lain-lain.

Dalam penelitian ini penulis hanya melakukan penelitian tentang efek antipiretik madu terhadap suhu tubuh tikus yang dikarenakan adanya kandungan zat flavonoid di dalam madu yang bersifat antipiretik. Pada penelitian ini perlakuan pemberian madu diberikan pada waktu 2 jam setelah penyuntikan vaksin DPT. Penelitian tidak dilakukan sampai pada kandungan dan mekanisme zat lain yang bersifat antipiretik pula di dalam madu karena untuk meneliti kandungan dan mekanisme zat lain tersebut diperlukan waktu yang lebih lama dan dana yang tidak sedikit.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **1. Kesimpulan**

- 1.1. Madu memiliki efek antipiretik terhadap suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT.
- 1.2. Terdapat perbedaan suhu tubuh tikus yang diinduksi vaksin DPT setelah pemberian madu konsentrasi 25% dengan madu konsentrasi 100% dan parasetamol, sedangkan madu konsentrasi 50% dengan madu konsentrasi 75%, 100%, dan parasetamol, madu konsentrasi 75% dengan madu konsentrasi 100% dan parasetamol, serta madu konsentrasi 100% dengan parasetamol tidak terdapat perbedaan.

#### **2. Saran**

- 2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang zat aktif utama lainnya yang bersifat antipiretik selain flavonoid.
- 2.2. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek antipiretik madu dengan menggunakan kontrol positif jenis antipiretik lain, misalnya golongan asam propionat, salisilat, dll.
- 2.3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan perlakuan pemberian madu pada waktu sebelum penyuntikan vaksin DPT pada tikus.



## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2008, *Manfaat Madu*, dalam <http://www.student.umm.ac.id/category/kesehatan/>, dikutip tanggal 30 Januari 2009.
- Anonim, 2008, *Kandungan Madu*, dalam <http://www.madupropolis.com/kandungan-madu/>, dikutip tanggal 25 Juli 2008.
- Anonim, 2009, *Imunisasi*, dalam [http://www.medicastore.com/med/detail\\_pyk.php.idktg=19&iddtl=81&IUD](http://www.medicastore.com/med/detail_pyk.php.idktg=19&iddtl=81&IUD), dikutip tanggal 3 Agustus 2009.
- Dahlan, M.S., 2001, *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan, Edisi 3*, Penerbit Salemba Medika, Jakarta.
- Donatus, I.A., Suhardjono, D., Nurlaila, Sugiyanto, Hakim, L., Wahyono, D., Mulyono, 1992, *Petunjuk Praktikum Toksikologi, Edisi I*, Lab.Farmakologi dan Toksikologi, Fak.Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Challem, J., 1996, *The Natural Food Merchandiser, New Hope Communication*, dalam <http://www.thenutrition-reporter.com.beestuff.html>, dikutip tanggal 25 September 2008.
- Ebadi, M., 2007, *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine, Second Edition*, CRC Press, New York, 333, 403.
- Franz, J.B., 2008, *Sehat dengan Terapi Lebah (Apitherapy)*, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Ganiswara, Sulistia, G., 1995, *Farmakologi dan Terapi, Bagian Farmakologi, Edisi IV*, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, 214-215.
- Guyton, Hall, 2008, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 11*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 936-948.
- Katzung, B.G., 2004, *Farmakologi Dasar dan Klinik, Buku 2, Edisi 8*, Salemba, Jakarta, 449-460.

- Katzung, B.G., 2004, *Farmakologi Dasar dan Klinik, Buku 3, Edisi 8*, Salemba, Jakarta, 37-41.
- Markum, A.H., Ismael, S., Alatas, H., Akib, A., Firmansyah, A., Sastroasmoro, S., 1996, *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, Jilid I*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 13.
- Noor, W.D., 1998, *Efek Antipiretik Seduhan Daun Cincau (Cyclea barbata, Miers) pada Tikus Putih*, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, 17-18.
- Purbaya, J.R., 2007, *Mengenal dan Memanfaatkan Khasiat Madu Alami*, CV. Pionir Jaya, Bandung.
- Puspitasari, I., 2007, *Rahasia Sehat Madu*, Cetakan I, Penerbit B-First, Yogyakarta.
- Rampengan, 2008, *Penyakit Infeksi Tropik pada Anak, Edisi 2*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 16.
- Ranuh, I.G.N., 2006, *Pedoman Imunisasi di Indonesia, Edisi 2*, Satgas Imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta, 41-85.
- Robinson, T., 1991, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, Edisi VI, Diterjemahkan oleh Kosasih Pasmawinata, ITB, Bandung, 192-193.
- Rostita, Qanita, 2007, *Berkat Madu : Sehat, Cantik dan Penuh Vitalitas, Cetakan I*, Penerbit Qanita, Bandung.
- Hammad, S., 2009, *99 Resep Sehat dengan Madu*, Aqwamedika, Solo.
- Samik, W., Madarina, J., 2003, *Sistem Imun, Imunisasi, dan Penyakit Imun*, Jakarta, 55-56.
- Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., Satan, H.I., 2008, *Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis, Edisi Kedua*, Balai Penerbit IDAI, Jakarta, 34.
- Suranto, A., 2007, *Terapi Madu*, Penebar Plus, Jakarta.
- Suranto, A., 2008, *Khasiat dan Manfaat Madu Herbal*, PT. AgroMedia Pustaka, Jakarta.
- Tjay, T.H., Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting (Khasiat Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya), Edisi V, Cetakan Kedua*, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta, 259-296.

Widodo, Y., 2000, *Potensi Madu sebagai Alternatif dalam Upaya Perbaikan Status Gizi Anak Balita di Klinik Gizi*, dalam <http://digilib.litbang.depkes.go.id/go.php?id=jpkbppk-gdl-res-2000-yekti-986-madu>, dikutip tanggal 24 November 2009.

Wilmana, F., 2005, *Farmakologi dan Terapi, Edisi 4*, Gaya Baru, Jakarta, 209-210.

