

## Eksplorasi Dosis Efektif Ekstrak Etanol Daun Kipahit sebagai Antipiretik Alami

Firda Agustin, Andriyanto, Wasmen Manalu

Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan  
Institut Pertanian Bogor

### Abstrak

Tanaman kipahit merupakan salah satu tanaman yang berpotensi sebagai sediaan alami antipiretik. Penelitian bertujuan mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) sebagai antipiretik. Sebanyak 24 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-dawley* dengan bobot badan 150–200 g dibagi menjadi 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan tersebut ialah tikus percobaan tidak diinduksi demam dan tanpa pemberian sediaan antipiretik (kontrol 0), tikus percobaan diinduksi demam tanpa mendapatkan sediaan antipiretik (kontrol -), tikus percobaan diinduksi demam dan diberi sediaan ekstrak etanol daun kipahit (EEDK) dosis 100 mg/kg BB (perlakuan 1), 200 mg/kg BB (perlakuan 2), 300 mg/kg BB (perlakuan 3), dan 400 mg/kg BB (perlakuan 4). Induksi demam dilakukan dengan menyuntikkan vaksin DTP–HB–Hib dosis 0.2 mL/200 g BB IM. Pemberian EEDK dilakukan secara per oral pada 90 menit pascainduksi demam. Pengamatan dilakukan dengan mengukur suhu rektal tikus menggunakan termometer digital (tingkat ketelitian 0,1°C) pada menit ke-0 (sebelum injeksi DTP–HB–Hib atau suhu normal), 90, 120, 150, dan 180 pascainduksi demam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EEDK mampu menurunkan suhu rektal tikus dibanding dengan kontrol negatif. Pemberian EEDK terbaik dalam menurunkan suhu rektal tikus percobaan terdapat pada dosis 100 dan 200 mg/kg BB. Simpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa daun kipahit memiliki aktivitas antipiretik. [MKB. 2017;49(3):139–44]

**Kata kunci:** Daun, demam, ekstrak etanol, kipahit

## Exploration of *Kipahit* Leaf Ethanol Extracts as Natural Antipyretics

### Abstract

Kipahit plant is one of the plants that have the potential to be used as natural antipyretics. This study was conducted to explore the effective doses of ethanol extract of kipahit leaf (*Tithonia diversifolia*) as an antipyretics. Twenty four male sprague-dawley white rats weighed 150–200 g were divided into 6 groups and replicated 4 times. The experiment included experimental rats without fever induction and without administration of antipyretic substance (control 0), experimental rats with induced fever without administration of antipyretic substance (negative control), experimental rats with induced fever and ethanol extract of kipahit leaf (EEDK) with various doses: 100 mg/kg BW (treatment 1), 200 mg/kg BW (treatment 2), 300 mg/kg BW (treatment 3), and 400 mg/kg BW (treatment 4). Fever was induced by injecting DTP–HB–Hib vaccines intramuscularly at a dose of 0.2 mL/200 g BW. Administration of EEDK was conducted orally at 90 minutes post-injection of DTP–HB–Hib vaccines. The antipyretic effects of EEDK were observed by measuring rectal temperature by using digital thermometer (correction factor 0.1°C) in 0 minute (before the injection of DTP–HB–Hib or normal temperature), 90, 120, 150, and 180 minutes post-fever induction. The result showed that the administration of EEDK decreased rectal temperature as compared to negative control. The optimum doses of EEDK administration that decreased rectal temperature were 100 and 200 mg/kg BW. It is concluded that the EEDK has an effect. [MKB. 2017;49(3):139–44]

**Key words:** Ethanol extract, fever, *kipahit*, leaf

---

**Korespondensi:** Firda Agustin, S.Si., Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Jalan Agatis Kampus IPB Darmaga 16680 Bogor, Indonesia, *E-mail:* firdaagustin24@gmail.com

## Pendahuluan

Gejala demam pada laporan WHO menunjukkan kematian akibat penyakit dengan gejala awal berupa demam terus meningkat terutama di negara berkembang.<sup>1</sup> Demam adalah respons peningkatan suhu tubuh yang disebabkan oleh sintesis prostaglandin yang meningkat di dalam tubuh. Agen utama yang menginduksi gejala demam disebut pirogen.<sup>2</sup> Pirogen yang masuk ke dalam tubuh melalui jaringan yang terinfeksi beredar di dalam tubuh hingga meningkatkan *set-point* termostat pada bagian hipotalamus otak.<sup>3</sup> Keberadaan pirogen, khususnya bakteri, menimbulkan gejala demam sebagai akibat aktifnya endotoksin lipopolisakarida (LPS) yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut yang pada akhirnya menstimulasi sekresi prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ).<sup>4</sup>

Sampai saat ini, sediaan antipiretik sintetik yang banyak dikonsumsi untuk menurunkan demam, seperti parasetamol,<sup>5</sup> ibuprofen,<sup>6</sup> dan aspirin<sup>7</sup> sering kali berdampak pada mual, muntah, nyeri, dan kerusakan organ, terutama hati atau hepatotoksitas. Mengingat kerugian yang ditimbulkan oleh parasetamol, ibuprofen, dan aspirin, masyarakat mulai mengurangi penggunaan sediaan antipiretik sintetik tersebut dan mulai beralih ke tanaman yang berkhasiat antipiretik. Tanaman obat dinilai mempunyai keamanan yang relatif tinggi dengan efektivitas yang tidak kalah dengan sediaan antipiretik sintetik.

Laporan penelitian<sup>8,9</sup> menyatakan bahwa tanaman berkhasiat antipiretik itu umumnya mempunyai aktivitas yang menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX). Enzim COX dilaporkan memiliki peran dalam pengaktifan *arachidonic acid* menjadi prostaglandin sebagai mediator demam<sup>10</sup> dan memengaruhi reaksi inflamasi, imunitas, dan rasa nyeri.<sup>11,12</sup> Salah satu tanaman berkhasiat antipiretik yang potensial untuk dieksplorasi ialah tanaman kipahit. Tanaman kipahit dilaporkan memiliki kandungan senyawa aktif berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, fenolik, dan juga tagitinin.<sup>13,14</sup> Kandungan senyawa di dalam tanaman kipahit membuat tanaman ini diduga kuat memiliki efek antipiretik. Penelitian ini bertujuan mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun kipahit (EEDK) sebagai antipiretik (menurunkan demam) alami.

## Metode

Penelitian dilakukan di Unit Pengelola Hewan

Laboratorium (UPHL), Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor. Pelaksanaan penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Hewan (KEH) FKH, IPB dengan nomor sertifikat KEH: 051/KEH/SKE/I/2017. Penelitian terdiri atas 3 tahap, yaitu tahap persiapan, tahap induksi demam dengan vaksin DTP-HB-Hib, dan tahap pemberian ekstrak etanol daun kipahit. Tahap persiapan terdiri atas penyediaan 24 tikus putih jantan percobaan galur *Sprague-dawley* dengan kisaran bobot badan 150–200 g. Tikus percobaan diaklimatisasikan selama 2 minggu dengan menempatkan tikus tersebut di dalam kandang yang terbuat dari bahan plastik. Kandang tikus percobaan berukuran 33x26x12 cm dan diberi alas serutan kayu steril yang diganti secara berkala setiap 7 hari. Setiap kandang diisi dengan 4 ekor tikus percobaan dan ditempatkan pada rak di dalam ruangan bersuhu 20°C. Pakan dan minum tikus diberikan secara *ad libitum*. Pakan tikus yang diberikan memiliki kandungan air, protein, lemak, abu, kalsium, dan fosfor berturut-turut sebesar 13, 19–21, 5, 7, 0,9, dan 0,6%.

Tahap persiapan berikutnya ialah pembuatan ekstrak daun kipahit dengan metode maserasi. Metode ini diawali dengan mengeringkan di dalam oven bersuhu 60°C selama 24 jam. Daun kipahit yang telah kering digiling dengan menggunakan blender sampai halus yang selanjutnya disebut dengan simplisia. Berikutnya, simplisia daun kipahit dicampur dengan etanol 70% dengan perbandingan 1:6 selama 24 jam. Setelah 24 jam, campuran disaring menggunakan kain kasa untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang diperoleh diambil ekstraknya dengan menggunakan *rotary evaporator*. Sebagian EEDK yang diperoleh diambil untuk uji fitokimia di Laboratorium Kimia Analitik, Departemen Kimia, FMIPA, IPB.

Tahap selanjutnya pada penelitian ini adalah tahap induksi demam pada tikus percobaan. Induksi demam dilakukan dengan menyuntikkan DTP-HB-Hib dengan dosis 0,2 mL/200 g BB secara intramuskuler.<sup>15</sup> Tikus percobaan yang mengalami demam ialah jika hewan tersebut mengalami peningkatan suhu rektal melebihi 0,1°C di atas suhu normalnya.<sup>15</sup> Setelah tikus mengalami demam, tikus tersebut dikelompokkan ke dalam rancangan acak lengkap dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan tersebut ialah tikus percobaan normal yang tidak diinduksi demam dan tanpa pemberian sediaan antipiretik (kontrol 0), tikus percobaan yang diinduksi demam dan tanpa mendapatkan sediaan antipiretik (kontrol negatif), tikus percobaan yang diinduksi

demam dan diberi sediaan ekstrak etanol daun kipahit (EEDK) dengan dosis 100 mg/kg BB (perlakuan 1), 200 mg/kg BB (perlakuan 2), 300 mg/kg BB (perlakuan 3), dan 400 mg/kg BB (perlakuan 4). Sediaan EEDK diberikan secara per oral menggunakan sonde lambung pada waktu 90 menit pascainduksi demam. Waktu pemberian EEDK yang dilakukan pada menit 90 pascainduksi demam didasarkan atas penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Data yang diukur dalam penelitian ini ialah suhu rektal. Pengukuran suhu rektal tikus percobaan dilakukan menggunakan termometer digital dengan tingkat ketelitian 0,1°C yang diambil pada menit ke-0 (sebelum diinduksi demam atau suhu normal), 90, 120, 150, dan 180 menit pascainduksi demam. Selanjutnya, data yang diperoleh dianalisis menggunakan *analysis of variance* (ANOVA) pada taraf signifikan  $p < 0,05$  dan diuji lanjut dengan menggunakan uji Tukey (Minitab 16).

### Hasil

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tikus percobaan yang diinduksi demam mengalami kenaikan suhu rektal ( $p < 0,05$ ). Tikus yang diinduksi demam mengalami kenaikan suhu rektal pada menit ke-30 dan kenaikan suhu tersebut bertahan sampai dengan menit ke-90 pascapenyuntikan vaksin DTP HB-Hib. Sebaliknya, mulai menit ke-90 sampai dengan menit ke-120 pascapenyuntikan vaksin DTP HB-Hib, suhu rektal tikus percobaan mulai mengalami penurunan dan kembali menuju ke suhu rektal normal. Berdasar atas pengukuran suhu rektal tikus percobaan pada berbagai waktu pengamatan telah menunjukkan bahwa puncak demam terjadi pada menit ke-90

pascapenyuntikan vaksin DTP HB-Hib (Gambar 1).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada menit ke-0 (sebelum diinduksi demam), tikus percobaan memiliki suhu rektal pada kisaran normal (36.5–37.5°C) dan relatif sama (Tabel 1). Pada menit ke-90 pascainduksi demam, semua tikus percobaan yang mendapatkan perlakuan mengalami peningkatan suhu rektal ( $P < 0.05$ ) dibandingkan kelompok tikus normal. Pemberian EEDK dalam penelitian ini dilakukan pada menit ke-90 pascainduksi demam ketika suhu tubuh mencapai puncak tertinggi atau puncak demam. Pada menit ke-120, tikus percobaan kelompok kontrol negatif sudah mengalami peningkatan suhu rektal dibanding dengan kelompok normal. Kelompok perlakuan EEDK secara keseluruhan mengalami penurunan suhu rektal pada menit ke-120 dibandingkan kelompok kontrol negatif. Pada menit ke-150 dan 180 tikus percobaan kelompok perlakuan EEDK juga telah mengalami penurunan suhu rektal dibanding dengan kelompok kontrol negatif (Tabel 1).

Pemberian EEDK terbaik yang menurunkan suhu rektal tikus percobaan yang diinduksi demam ialah dosis 100 dan 200 mg/kg BB dibandingkan kelompok kontrol negatif. Efek penurunan suhu rektal tikus percobaan yang diberi EEDK dosis 100 dan 200 mg/kg BB mulai terjadi pada menit ke-120 pascainduksi demam. Sementara itu, pemberian EEDK dosis 300 dan 400 mg/kg BB sebenarnya juga mampu menurunkan suhu rektal tikus percobaan, namun penurunan suhu rektal tersebut cenderung fluktuatif (tidak stabil). Pemberian EEDK dosis 100 dan 200 mg/kg BB merupakan rentang dosis efektif yang dapat menurunkan suhu rektal tikus percobaan yang diinduksi demam. Sebaliknya, pemberian EEDK dosis 300 dan 400 mg/kg BB diduga telah melebihi dosis efektif sehingga

**Tabel 1 Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kipahit dengan Berbagai Dosis Pemberian pada Suhu Rektal Tikus Percobaan**

Waktu (menit)	Kontrol 0 (Normal)	Kontrol - (Vaksin DTP HB-Hib)	Dosis Ekstrak Etanol Daun Kipahit (mg/kg BB)			
			100	200	300	400
0	36,7 ± 0,47 <sup>a</sup>	36,7 ± 0,44 <sup>a</sup>	36,5 ± 0,18 <sup>a</sup>	37,0 ± 0,74 <sup>a</sup>	37,0 ± 0,67 <sup>a</sup>	37,4 ± 0,35 <sup>a</sup>
90	36,9 ± 0,48 <sup>b</sup>	38,2 ± 0,18 <sup>a</sup>	38,1 ± 0,43 <sup>a</sup>	38,1 ± 0,19 <sup>a</sup>	38,3 ± 0,40 <sup>a</sup>	38,1 ± 0,17 <sup>a</sup>
120	36,6 ± 0,21 <sup>b</sup>	38,6 ± 0,09 <sup>a</sup>	37,3 ± 1,52 <sup>ab</sup>	37,3 ± 0,49 <sup>ab</sup>	37,0 ± 0,43 <sup>b</sup>	37,6 ± 0,28 <sup>ab</sup>
150	36,6 ± 0,25 <sup>b</sup>	38,4 ± 0,28 <sup>a</sup>	36,7 ± 1,63 <sup>b</sup>	37,1 ± 0,58 <sup>ab</sup>	37,3 ± 0,33 <sup>ab</sup>	37,4 ± 1,26 <sup>ab</sup>
180	37,1 ± 0,42 <sup>ab</sup>	38,2 ± 0,20 <sup>a</sup>	36,5 ± 0,71 <sup>b</sup>	36,2 ± 0,58 <sup>ab</sup>	37,1 ± 0,63 <sup>ab</sup>	37,6 ± 0,28 <sup>ab</sup>

Keterangan: *subscript* menunjukkan beda nyata dengan taraf signifikan  $p < 0,05$

**Tabel 2 Uji Fitokimia senyawa aktif ekstrak Daun Kipahit (*Tithonia diversifolia*)**

Senyawa Aktif	Tingkat intensitas warna
Alkaloid	-
Flavonoid	++
Fenol hidrokuinon	+
Steroid	+++
Triterpenoid	++
Tanin	+++
Saponin	+++

Keterangan: (-) tidak teridentifikasi, (+) positif lemah, (++) positif, (+++) positif kuat, (++++) positif sangat kuat.

efek penurunan yang diperoleh cenderung tidak stabil (Tabel 1).

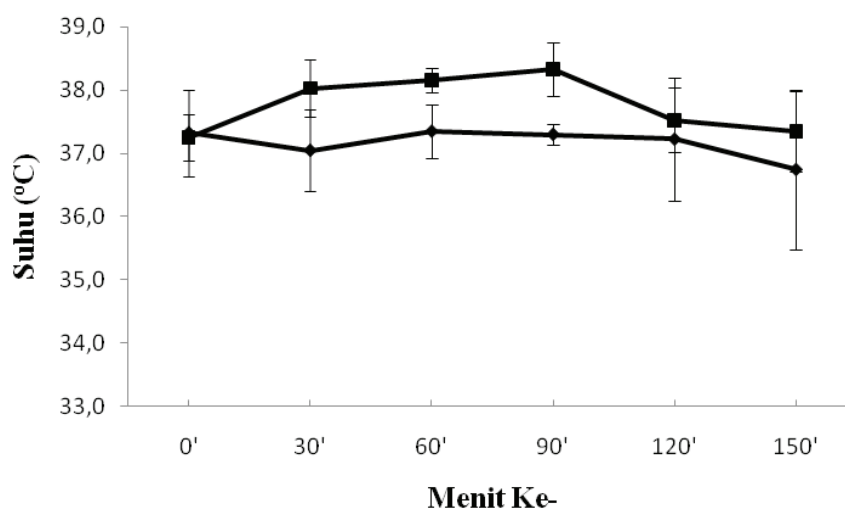
Ekstrak etanol daun kipahit (EEDK) pada hasil uji fitokimia memiliki kandungan senyawa aktif antara lain flavonoid, fenol hidrokuinon, steroid, triterpenoid, tanin, dan juga saponin. Senyawa steroid, tanin, dan saponin tergolong senyawa aktif yang kuat terkandung di dalam ekstrak etanol daun kipahit (Tabel 2).

### Pembahasan

Demam merupakan respons dari peningkatan

suhu tubuh yang disebabkan oleh stimulasi sintesis prostaglandin di dalam tubuh. Agen utama yang menginduksi gejala demam disebut pirogen.<sup>2</sup> Salah satu agen pirogen yang dapat menimbulkan demam ialah bakteri. Bakteri mempunyai lipopolisakarida (LPS) endotoksin pada dinding selnya sehingga menginisiasi sekresi prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).<sup>4</sup> Induksi demam pada penelitian menggunakan vaksin DTP-HB-Hib. Vaksin DTP HB-Hib merupakan suspensi homogen yang kandungan utamanya berupa *Bordetella pertussis* inaktif. Vaksin DTP-HB-Hib biasa digunakan untuk mencegah tetanus, difteri, pertusis atau batuk rejan, hepatitis B, dan infeksi *Haemophilus influenzae* tipe b secara simultan.<sup>16</sup> Pascapenyuntikan vaksin DTP HB-Hib menunjukkan peningkatan suhu rektal tikus perlakuan yang mencapai 38°C dibanding dengan suhu rektal tikus normal yang berkisar 35,8–37,6°C.<sup>17</sup> Tikus percobaan diidentifikasi demam jika suhu rektalnya meningkat melebihi 0,1°C di atas suhu normal tikus tersebut.<sup>15</sup> Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vaksin DTP-HB-Hib efektif menstimulasi peningkatan suhu rektal tikus percobaan.

Pemberian EEDK terbukti dapat menurunkan suhu rektal tikus percobaan yang kemungkinan besar diakibatkan oleh senyawa aktif yang terkandung di dalam ekstrak daun tanaman kipahit. Kandungan senyawa aktif daun kipahit dilaporkan terdiri atas alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, dan fenolik.<sup>13</sup> Hasil kandungan senyawa aktif tersebut sudah sesuai



**Gambar 1 Suhu Rektal Tikus Percobaan (◆: normal, ■: disuntik vaksin DTP HB-Hib) Pada Berbagai Waktu Pengukuran.**

dengan analisis fitokimia EEDK yang dilakukan, yaitu flavonoid, steroid, tanin, dan saponin yang positif kuat (Tabel 1). Kandungan flavonoid, steroid, tanin, dan saponin pada EEDK diduga bekerja sinergi dalam mekanisme penurunan suhu rektal pada tikus percobaan yang diinduksi demam.

Penelitian ini melaporkan bahwa aktivitas antipiretik disebabkan oleh beberapa senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan steroid serta triterpenoid. Flavonoid dan saponin ini juga diduga berperan dalam penghambatan sintesis prostaglandin (PGE<sub>2</sub>).<sup>18</sup> Mediator peradangan yang berupa prostaglandin berperan dalam menginfeksi jaringan tubuh yang menimbulkan efek demam. Keberadaan prostaglandin yang meningkat di dalam tubuh akan mengaktifasi sel-sel imun dan sekresi sitokin proinflamasi.<sup>19</sup> Berdasar atas laporan penelitian diketahui senyawa flavonoid, saponin, dan tanin sebagai antioksidan yang mampu menekan keberadaan radikal bebas serta sebagai antipiretik.<sup>20</sup>

Simpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa tikus percobaan mengalami awal demam pada menit ke-30 dan puncak demam pada menit ke-90 pascainjeksi vaksin DTP-HB-Hib. Kelompok EEDK mampu memberikan penurunan suhu rektal tikus percobaan apabila dibanding dengan kelompok negatif. Pemberian EEDK pascainduksi demam dapat secara optimal menurunkan suhu rektal tikus percobaan pada dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis juga ucapkan terima kasih kepada staf dan teman-teman di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.

### Daftar Pustaka

1. Kemenkes RI. Penyakit tidak menular. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. 2012;2(2):1-48.
2. Anochie, Ifesinachi P. Mechanisms of fever in humans. *Int J Microbiol Immunol Res.* 2013; 2(5):37-43.
3. Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci.* 2011;16:74-104.
4. Steiner AA, Ivanov AI, Serrats J, Hosokawa H, Phayre AN, Robbins J, dkk. Cellular and molecular bases of the initiation of fever. *PLoS Biol.* 2006;4(9):1517-24.
5. Leonis MA, Alonso EM, Im K, Belle SH, Squires RH. Chronic acetaminophen exposure in pediatric acute liver failure. *Pediatrics.* 2013;131(3):740-6.
6. Nayudu SH, Kavuturu S, Niazi M, Daniel M, Dev A, Kumbum K. A rare coexistence: Drug induced hepatitis and meningitis in association with ibuprofen. *J Clin Med Res.* 2013;5(3):243-6.
7. Yusri DJ, Yorva S, Marlia M. Kelainan hati akibat penggunaan antipiretik. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2015;4(3):978-87.
8. Wan J, Gong X, Jiang R, Zhang Z, Zhang L. Antipyretic and anti-inflammatory effects of asiaticoside in lipopolysaccharide-treated rat through up-regulation of heme oxygenase-1. *Phytother Res.* 2013;27(8): 1136-42.
9. Jethani B, Sharma RK, Raipuria M, Jain H. Antipyretic activity of aqueous and alcoholic extracts of noni on yeast induced pyrexia in rats. *Int J Pharm Sci Res.* 2011;2(7): 1850-4.
10. Ricciotti E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2011;31(5):986-1000.
11. Wilhelms DB, Kirilov M, Mirrasekhian E, Eskilsson A, Kugelberg UÖ, Klar C, dkk. Deletion of prostaglandin E2 synthesizing enzymes in brain endothelial cells attenuates inflammatory fever. *J Neurosci.* 2014;34(35): 11684-90.
12. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* 2012;188(1): 21-8.
13. Olayinka BU, Riyemo DA, Etejere EO. Phytochemical and proximate composition of *Tithonia Diversifolia* (Hemsley) A. Gray. *Annals Food Sci Technol.* 2015;16(1):195-200.
14. Chagas-Paula DA, Zhang T, Da Costa FB, Edrada-Ebel R. A metabolomic approach to target compounds from the asteraceae family for dual COX and LOX inhibition. *Metabolites.* 2015;5(3):404-30.
15. Jansen I, Wuisan J, Awaloei H. Uji efek antipiretik ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.) pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi vaksin DTP-HB. *J e-Biomedik.* 2015;3(1):470-4.
16. Biofarma. Vaksin pentabio (DTP-HB-Hib) [online] 2015 [diunduh 8 Desember 2016]. Tersedia dari: <http://www.biofarma.co.id/produk/pentabio-vaksin-dtp-hb-hib-combination-vaccines-2/>.
17. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. The



- Laboratory rat, vol 1: biology and diseases. New York: Elsevier; 2013.
18. Saptarini NM, Deswati DA. The Antipyretic activity of leaves extract of ceiba pentandra better than gossypium arboreum. *J Appl Pharm Sci.* 2015;5(7):118–21.
  19. Sharon SE, Elizabeth AR, Daniel TF. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature Rev Immunol.* 2015;15(6):335–49.
  20. Kumar MD, Deepmala J, Sangeeta S. Antioxidant, antipyretic and choleric activities of crude extract and active compound of Polygonum Bistorta (Linn.) in albino rats. *Int J Pharm Biol Sci.* 2012;2(1): 25–31.