

BAB I
PENDAHULUAN
A. Latar Belakang

Demam atau pireksia adalah gejala dari berbagai macam penyakit. Keadaan demam ditandai dengan peningkatan suhu tubuh di atas kisaran suhu normal yaitu 36,5 – 37,5°C. Gejala umum pada penderita demam yaitu berkeringat, menggigil, sensasi dingin, dan lainnya (Anochie dan Ifesinachi, 2013). Demam merupakan suatu reaksi pertahanan tubuh terhadap infeksi. Apabila suhu tubuh melampaui 41°C, keadaan tersebut tidak dapat dikendalikan lagi oleh tubuh sehingga akan terjadi situasi kritis yang berakibat fatal (Tjay dan Rahardja, 2007). Suhu tubuh yang melebihi 41°C dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan kerusakan otak permanen (Ganong, 2008). Upaya mengatasi demam dapat dilakukan dengan pemberian antipiretik.

Parasetamol merupakan obat yang sering digunakan sebagai antipiretik, namun sebagian masyarakat tertentu lebih memilih tanaman obat atau herbal sebagai alternatif untuk menurunkan demam. Tanaman obat yang berpotensi untuk dikembangkan salah satunya adalah daun kelengkeng (*Dimocarpus longan* L.). Khasiat daun kelengkeng belum banyak diketahui oleh khalayak umum, hanya dikenal manfaat dari buah dan kulit buah kelengkeng saja. Daun kelengkeng secara empiris digunakan oleh masyarakat di negara Malaysia untuk menurunkan demam (Chooi, 2004).

Berbagai penelitian untuk mengeksplorasi aktivitas farmakologi berbagai bagian tanaman kelengkeng telah dilakukan. Sebagian besar penelitian tersebut

mengeksplorasi aktivitas biji, buah, batang, dan bunga kelengkeng. Aktivitas antiinflamasi perikarp buah kelengkeng telah diteliti oleh Huang *et al.* (2012). Ekstrak air perikarp buah kelengkeng pada kisaran dosis 100 – 400 mg/kgBB diketahui menghambat udem pada telapak kaki mencit yang diberi karagenan. Beberapa obat antiinflamasi bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase, sehingga tidak terbentuk prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi (Bauman dan Strickland, 2008). Prostaglandin juga diketahui sebagai pemicu demam (Dalal dan Zhukovsky, 2006), sehingga beberapa obat yang menghambat pembentukan prostaglandin selain berefek antiinflamasi juga berefek antipiretik. Penggunaan perikarp buah kelengkeng sebagai obat mempunyai kelemahan didasarkan pada sifat tanaman kelengkeng yang merupakan tanaman berbuah musiman. Perikarp buah kelengkeng hanya dapat ditemui pada waktu-waktu tertentu. Berbeda dengan buah kelengkeng, daun kelengkeng merupakan bagian tanaman kelengkeng yang selalu ada dan dalam jumlah yang melimpah. Selain itu, daun kelengkeng juga belum banyak dieksplorasi aktivitas farmakologinya. Berdasarkan hal tersebut, maka dipandang perlu untuk melakukan penelitian mengenai aktivitas farmakologi daun kelengkeng sebagai antipiretik.

Ekstrak metanol 80% daun kelengkeng mengandung triterpen, flavonoid, tanin, dan karbohidrat (Rashed dan Fouche, 2013). Wu *et al.*, (2013) mengungkapkan bahwa ekstrak etanol daun kelengkeng mengandung *ellagic acid*, *ethyl acid*, *ethyl gallate*, *gallic acid*, kaemferol, dan kuersetin. Beberapa ekstrak tanaman yang mengandung flavonoid telah diuji aktivitasnya sebagai antipiretik.

Penelitian yang dilakukan oleh Nadliroh (2007) mengungkapkan bahwa infusa daun selasih (folia *Ocimum basilicum* L forma violaceum) dapat menurunkan demam pada tikus yang diinduksi vaksin DPT. Daun selasih mengandung senyawa flavonoid. Penelitian lain yang dilakukan oleh Rakayudha (2010) mengungkapkan bahwa air rebusan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) mampu menurunkan demam pada tikus yang diinduksi vaksin DPT. Kelopak bunga rosella mengandung flavonoid, tanin galat, dan triterpenoid. Kedua penelitian tersebut menduga flavonoid berkontribusi terhadap efek antipiretik.

Vaksin DPT-Hb menimbulkan reaksi sistemik berupa demam dengan suhu lebih dari 38°C pada 40 – 75% anak (WHO, 2014). Efek samping demam setelah pemberian vaksin DPT-Hb dimanfaatkan sebagai agen penginduksi demam pada beberapa penelitian, diantaranya dalam penelitian Jansen *et al.* (2015) dan Suwertayasa *et al.* (2013). Vaksin DPT-Hb sebagai pemicu demam diberikan pada hewan uji melalui injeksi intramuskular.

Senyawa flavonoid yang menjadi target diekstraksi dengan metode infundasi. Metode tersebut cocok dilakukan untuk menyari senyawa polar dan tahan pemanasan. Senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antipiretik merupakan senyawa polar (Markham, 1988). Ketahanan flavonoid terhadap pemanasan didasarkan pada penelitian Murakami *et al.* (2004) yang menyatakan bahwa secara umum flavonoid stabil pada suhu 100°C. Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian efek antipiretik infusa daun kelengkeng.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini sebagai berikut :

1. Apakah infusa daun kelengkeng memiliki efek antipiretik pada tikus jantan galur Wistar?
2. Apakah infusa daun kelengkeng mengandung senyawa flavonoid?

C. Tujuan Penelitian

1. Membuktikan efek antipiretik infusa daun kelengkeng pada tikus jantan galur Wistar.
2. Mengidentifikasi keberadaan senyawa flavonoid dalam infusa daun kelengkeng.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilakukan sebagai pembuktian ilmiah efek antipiretik infusa daun kelengkeng. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai rintisan awal pemanfaatan daun kelengkeng sebagai antipiretik. Pengembangan infusa daun kelengkeng lebih lanjut adalah sebagai obat herbal terstandar atau sebagai fitofarmaka.

E. Tinjauan Pustaka

1. Demam

Demam atau pireksia adalah gejala dari berbagai macam penyakit. Keadaan demam ditandai dengan peningkatan suhu tubuh diatas kisaran suhu normal yaitu 36,5 – 37,5°C. Gejala umum pada penderita demam yaitu berkeringat, menggigil, sensasi dingin, dan lainnya (Anochie dan Ifesinachi,

2013). Istilah lain yang berhubungan dengan demam adalah hipotermia dan hiperpireksia. Hipotermia adalah keadaan suhu tubuh di bawah 35°C , sedangkan hiperpireksia adalah suatu keadaan kenaikan suhu tubuh sampai setinggi $41,2^{\circ}\text{C}$ (Nelwan, 2006). Peningkatan suhu tubuh di atas $41,1^{\circ}\text{C}$ dapat menghilangkan kemampuan hipotalamus dalam mengatur suhu dan yang paling berbahaya adalah terjadinya kerusakan otak (Scanlon dan Sanders, 2000).

Pengukuran suhu biasanya dilakukan dengan termometer air raksa dan tempat pengambilannya dapat di aksilia, oral, maupun rektum. Terdapat perbedaan suhu sekitar $0,5^{\circ}\text{C}$ pada aksilia, oral, maupun rektal. Suhu rektal biasanya lebih tinggi daripada suhu oral (Nelwan, 2006).

Demam dapat disebabkan oleh infeksi, vaksin, agen biologis (faktor perangsang koloni granulosit-makrofag, interferon, interleukin), gangguan imunologik-reumatologik, penyakit radang, penyakit granulomatosis, gangguan endokrin, dan metabolik (Arvin, 1999). Selain itu, demam juga dapat disebabkan oleh keadaan toksemia, karena keganasan, reaksi terhadap pemakaian obat, maupun gangguan pada sistem saraf pusat seperti perdarahan otak, koma, dan gangguan lainnya (Nelwan, 2006).

Demam terjadi karena adanya suatu zat penimbul demam yang dikenal dengan nama pirogen. Makrofag dan monosit terstimulasi oleh pirogen yang berasal dari luar tubuh menghasilkan pirogen endogen yang menstimulasi sel-sel hipotalamus untuk memproduksi prostaglandin E (PGE). Selanjutnya, PGE inilah yang akan meningkatkan titik ambang suhu di hipotalamus, sehingga

timbul suatu tanda demam seperti perasaan dingin dan menggigil (Irianto, 2004).

Penatalaksanaan terapi demam yang tepat disesuaikan dengan etiologi yang mendasari terjadinya demam. Terapi simptomatis dapat dilakukan dengan pemberian obat penurun demam atau antipiretik. Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan untuk menunjang terapi farmakologi adalah memperbanyak minum, istirahat, dan pemakaian plester kompres (Scanlon dan Sanders, 2000).

2. Antipiretik

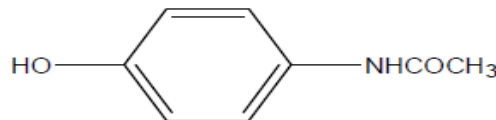
Antipiretik adalah obat yang mampu menekan suhu tubuh pada saat demam. Selain berkhasiat sebagai antiradang, kebanyakan analgetik perifer juga berkhasiat sebagai antipiretik, sehingga disebut analgetik antipiretik. Khasiat antipiretiknya berdasarkan kemampuan merangsang pusat pengatur panas di hipotalamus yang mengakibatkan vasodilatasi perifer di kulit, sehingga pengeluaran kalor bertambah dan disertai keluarnya banyak keringat (Tjay dan Rahardja, 2007).

Analgetik antipiretik dapat dikelompokkan berdasarkan pada struktur kimia dasarnya. Analgetik antipiretik digolongkan menjadi lima golongan, yaitu anilin dan analog p-aminofenol, analog asam salisilat, turunan kuinolin, pirazolon dan pirazolodion, dan asam N-arilantranilat. Parasetamol, fenasetin, dan asetanilid merupakan beberapa analgetik antipiretik golongan anilin dan analog p-aminofenol. Beberapa jenis analgetik antipiretik yang merupakan analog asam salisilat diantaranya adalah aspirin, salisilamid, dan natrium

salisilat. Selain berkhasiat sebagai analgetik antipiretik, aspirin juga berefek antiinflamasi dan antiplatelet, tergantung pada dosisnya. Turunan kuinolin berefek antipiretik karena adanya molekul kuinin. Cinchophen dan neochinchophen merupakan turunan kuinolin yang digunakan sebagai antipiretik dan pada terapi gout kronis dan rematik. Kedua obat ini tidak lagi digunakan karena efek toksik pada hati. Golongan pirazolon dan pirazolidion yang masih digunakan di Indonesia adalah antalgin atau dipiron. Fenilbutazon lebih sering dimanfaatkan efek antiinflamasinya dibandingkan efek analgetik antipiretiknya. Fenilbutazon digunakan pada kasus osteoarthritis, artritis reumatoid, dan artritis apabila obat yang kurang toksik tidak memberikan respon. Golongan asam N-arilantranilat yang luas penggunaannya adalah asam mefenamat. Natrium meklofenamat dan asam flufenamat merupakan obat lain yang termasuk golongan asam N-antranilat (Kar, 2007).

Parasetamol atau asetaminofen atau N-asetil-p-aminofenol (APAP) merupakan metabolit aktif fenasetin. Parasetamol merupakan obat lain pengganti aspirin yang efektif sebagai analgesik antipiretik. Parasetamol berbeda dengan aspirin karena aktivitas antiradang parasetamol lemah, sehingga tidak digunakan sebagai antiradang. Overdosis akut parasetamol menyebabkan kerusakan hati yang fatal. Parasetamol diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna dalam saluran cerna. Konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam 30 sampai 60 menit dan waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam. Obat ini 90 – 100% ditemukan dalam urin selama hari pertama. Sebagian parasetamol (60%) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sekitar

35% lainnya dengan asam sulfat atau sistein sekitar 3%. Sekitar 20 – 50% parasetamol terikat dengan protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati (Robert II dan Morrow, 2007). Kurang dari 5% parasetamol diekskresikan dalam bentuk tidak berubah. Parasetamol mengalami metabolisme menghasilkan suatu metabolit minor, tetapi sangat aktif dan toksik terhadap hati dan ginjal pada dosis besar. Pada jumlah toksik atau adanya penyakit hati, waktu paruh parasetamol meningkat menjadi dua kali lipat atau lebih (Payan dan Katzung, 1997). Parasetamol bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin E₂ (PGE₂), sehingga menurunkan *set point* suhu tubuh (Wilmana, 1995). Rumus bangun parasetamol dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Rumus bangun parasetamol (Depkes, 2014)

3. Vaksin DPT-Hb

Vaksin Dpt-Hb mengandung toksoid difteri terpurifikasi, toksoid tetanus terpurifikasi, *Bordetella pertussis* inaktif, dan HbsAg. Vaksin DPT-Hb diindikasikan sebagai imunisasi aktif yang secara bersamaan mencegah difteri, pertusis, tetanus, dan hepatitis B. Vaksin DPT-Hb menstimulasi tubuh untuk memproduksi antibodi untuk melawan difteri, pertusis, tetanus, dan hepatitis B (Biofarma, 2017).

Demam merupakan respon biologis pada *host* terhadap stimulus pirogen intrinsik dan ekstrinsik. Toksin bakteri dan hasil metabolisme mikroba

termasuk stimulus pirogen ekstrinsik. Hasil metabolisme mikroba yang bersifat pirogen adalah lipopolisakarida yang dilepaskan dari dinding sel bakteri Gram negatif. Stimulus pirogen intrinsik dapat berasal dari kompleks antigen antibodi dan aktivasi sistem komplemen baik dari infeksi bakteri maupun imunisasi dengan antigen mikroba. Stimulus pirogen menginduksi monosit, makrofag, dan sel inflamasi untuk melepaskan sitokin pirogenik seperti IL-1 alfa, IL-1 beta, *tumor necrosis factor* (TNF), dan interferon ke sirkulasi. Sitokin pirogenik menginduksi produksi PGE yang meningkatkan termoregulator *set point*, sehingga terjadi peningkatan suhu tubuh (*Committee to Review Adverse Effect of Vaccines*, 2011).

Bordetella pertussis merupakan bakteri Gram negatif yang mempunyai lipopolisakarida atau endotoksin (Finger dan von Koenig, 1996). Kejadian demam setelah pemberian vaksin DPT-Hb berkolerasi langsung dengan kandungan endotoksin dalam vaksin (Cherry, 1996).

Efek samping vaksin DPT-Hb berupa demam dimanfaatkan sebagai pemicu demam pada berbagai penelitian uji efek antipiretik. Vaksin DPT-Hb digunakan untuk menginduksi demam pada tikus dalam penelitian Jansen *et al.* (2015) dan Suwertayasa *et al.* (2013).

4. Infusa

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Infusa pada umumnya digunakan untuk menarik atau mengekstraksi zat aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Infusa dibuat dengan cara mencampur simplisia dengan derajat

halus yang sesuai dalam panci dengan air sebanyak 100 mL, kemudian dipanaskan di atas penangas air selama 15 menit, terhitung mulai suhu mencapai 90°C sambil sesekali diaduk. Infusa diserkai selagi panas melalui kain flanel, kemudian ditambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume 100 mL (Depkes RI, 2000). Infusa mudah ditumbuhi jamur dan bakteri, sehingga infusa harus digunakan dalam waktu 12 jam sesudah pembuatan (Singh, 2008). Peralatan yang digunakan dalam metode infundasi sederhana, mudah, dan murah. Pembuatan infusa dapat dilakukan dalam waktu yang singkat (Sulistyawati dan Mulyati, 2009).

5. Tanaman Kelengkeng (*Dimocarpus longan* L.)

Tanaman kelengkeng merupakan salah satu anggota familia Sapindaceae yang tumbuh di berbagai negara tropis dan subtropis. Tanaman ini dimanfaatkan secara komersial di China, Taiwan, dan Thailand (Choo, 2000).

a. Deskripsi

Tanaman kelengkeng (gambar 2) merupakan tanaman tahunan yang memiliki batang keras. Jika dibandingkan dengan tanaman keras lainnya, kelengkeng termasuk tanaman pendek. Tinggi tanaman kelengkeng sekitar 10 – 20 m. Daun kelengkeng merupakan tipe daun majemuk yang tersusun berhadap-hadapan dalam satu tangkai. Setiap tangkai terdiri dari 3 – 6 pasang anak daun. Panjang daun kelengkeng sekitar 3,5 cm. Tepi daun kelengkeng rata dengan ujung runcing. Permukaan daun kelengkeng bagian atas berwarna hijau tua mengilap dengan bagian bawah berwarna hijau. Bunga kelengkeng berwarna putih kekuningan (Usman, 2004). Buah

kelengkeng berwarna putih agak bening dan berasa manis dengan aroma yang khas (Sunanto, 1990). Akar kelengkeng kuat dan panjang. Jika akar besar terpotong akan timbul tunas pada bekas potongannya. Biji kelengkeng bulat dan permukaannya licin. Biji kelengkeng muda berwarna putih kemudian berubah menjadi kuning, coklat, dan menjadi kehitaman setelah tua (Suhaeni, 2007).



Gambar 2. Tanaman kelengkeng (Koleksi pribadi)

b. Klasifikasi Tanaman Kelengkeng (Usman, 2004)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophytha
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Dicotyldoneae
Ordo	: Sapindales
Famili	: Sapindaceae
Genus	: Dimocarpus
Spesies	: <i>Dimocarpus longan</i> Lour.
Sinonim	: <i>Nephelium longan</i> , <i>Euphoria longana</i> , <i>Euphorbia longan</i>

c. Nama Daerah

Nama lain dari kelengkeng antara lain buku, ihaw, medaru, kakus, atau mata kucing (Kalimantan Timur) (Sunarjono,2007).

d. Kandungan Kimia

Ekstrak metanol 80% daun kelengkeng mengandung triterpen, flavonoid, tanin, dan karbohidrat (Rashed dan Fouche, 2013). Wu *et al.* (2013) mengungkapkan bahwa ekstrak etanol daun kelengkeng mengandung *ellagic acid*, *ethyl acid*, *ethyl gallate*, *gallic acid*, kaemferol, dan kuersetin.

e. Khasiat Tanaman Kelengkeng

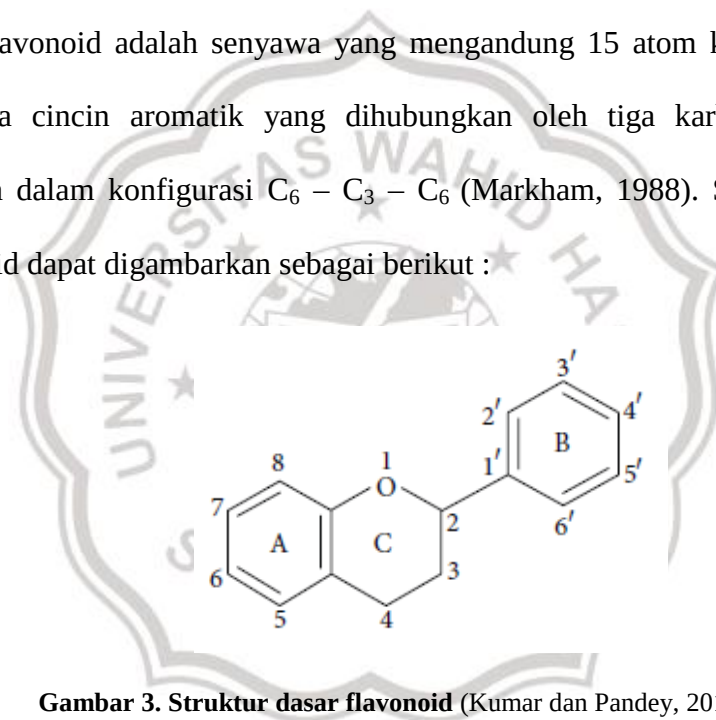
Tanaman kelengkeng mempunyai berbagai macam kegunaan. Buah kelengkeng biasanya langsung dikonsumsi. Akar kelengkeng digunakan untuk obat gonorrhea dan kencing manis. Air rebusan buah kering diminum sebagai tonikum. Bunga kelengkeng digunakan untuk perawatan masalah ginjal dan keputihan. Air rebusan daun kelengkeng biasanya digunakan untuk menurunkan demam. Biji kelengkeng yang mengandung saponin menghasilkan banyak buih bila dicampur dengan air sehingga sering digunakan untuk shampo (Chooi, 2004).

Liu *et al.*(2012) dalam penelitiannya menguji aktivitas antioksidan ekstrak metanol 80% daun kelengkeng dengan metode 2,2-diphenyl-1-picrilhydrazyl (DPPH). Aktivitas antioksidan ekstrak metanol daun kelengkeng yang dinyatakan sebagai IC₅₀ adalah sebesar 0,058 mg/mL. Rashed dan Fouche (2013) melakukan penelitian mengenai aktivitas

antikanker secara *in vitro* terhadap daun kelengkeng. Ekstrak petroleum eter daun kelengkeng pada konsentrasi 100 µg/mL mempunyai efek antikanker yang signifikan pada sel kanker TK10, UACC62, dan MCF7. Penelitian yang dilakukan oleh Maradona (2013) mengungkapkan bahwa ekstrak etanol daun kelengkeng mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25925.

6. Flavonoid sebagai Antipiretik

Flavonoid adalah senyawa yang mengandung 15 atom karbon, terdiri atas dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh tiga karbon sehingga tersusun dalam konfigurasi $C_6 - C_3 - C_6$ (Markham, 1988). Struktur dasar flavonoid dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 3. Struktur dasar flavonoid (Kumar dan Pandey, 2013)

Flavonoid merupakan senyawa polar karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersulih atau suatu gula, sehingga akan larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dimetilformamida, dan air. Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air dan dengan demikian campuran pelarut di atas dengan air merupakan pelarut yang lebih

baik untuk glikosida. Sebaliknya, aglikon yang kurang polar seperti isoflavon, flavanon, flavon, serta flavonol yang termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform (Markham, 1988).

Ribiero *et al.* (2015) menyatakan bahwa flavonoid mampu menghambat produksi PGE₂ dan sitokin. Pirogen eksogen seperti bakteri penginfeksi, toksin, dan tumor menstimulasi monosit, makrofag, sel endotelial, dan sel imun lain untuk memproduksi PGE₂. *Set point* pada hipotalamus akan meningkat karena picuan PGE₂ (Dalal dan Zhukovsky, 2006). Konversi asam arakhidonat menjadi PGE₂ dikatalisis oleh enzim COX₁ dan COX₂ (Simmons *et al.*, 2004). Kemampuan flavonoid menghambat enzim COX menjadi mekanisme aksi flavonoid sebagai antipiretik. Secara *in silico*, flavonol dan flavon bertindak sebagai inhibitor enzim COX₂ (D'Mello *et al.*, 2011).

Subedi *et al.* (2016) menguji aktivitas ekstrak metanol dan fraksinya dari tanaman *Schoenoplectus grossus*. Ekstrak metanol dan fraksi petroleum eter menurunkan secara signifikan suhu rektal tikus yang dibuat demam dengan pemberian *yeast*. Pola penurunan suhu rektal tikus bergantung waktu. Melalui skrining fitokimia diketahui bahwa ekstrak metanol dan fraksi petroleum eter mengandung flavonoid. Ekstrak daun *Strychnos nux-vomica* L. berefek antipiretik. Komponen fenolik yang berhasil diisolasi dan diidentifikasi dari ekstrak daun tersebut adalah kaempferol-7 glucoside, 7-hydroxy coumarin, quercetin-3-rhamnoside, kaempferol 3-rutinoside, dan rutin (Eldahshan dan Abdel-Daim, 2015). Semua komponen fenolik di atas

termasuk flavonoid, kecuali 7-hydroxy coumarin (Miean, 2001; Gupta dan Gupta, 2015).

F. Landasan Teori

Ekstrak metanol 80% daun kelengkeng mengandung triterpen, flavonoid, tanin, dan karbohidrat (Rashed dan Fouche, 2013). Wu *et al.* (2013) mengungkapkan bahwa ekstrak etanol daun kelengkeng mengandung *ellagic acid*, *ethyl acid*, *ethyl gallate*, *gallic acid*, kaemferol, dan kuersetin.

Penelitian yang dilakukan oleh Rakayudha (2010) mengungkapkan bahwa air rebusan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) mampu menurunkan demam pada tikus yang diinduksi vaksin DPT. Kelopak bunga rosella mengandung flavonoid, tanin galat, dan triterpenoid. Penelitian tersebut menduga flavonoid berkontribusi terhadap efek antipiretik.

Vaksin DPT-Hb menimbulkan reaksi sistemik berupa demam dengan suhu lebih dari 38°C pada 40 – 75% anak (WHO, 2014). Efek samping demam setelah pemberian vaksin DPT-Hb dimanfaatkan sebagai agen penginduksi demam pada beberapa penelitian, diantaranya dalam penelitian Jansen *et al.* (2015) dan Suwertayasa *et al.* (2013). Vaksin DPT-Hb sebagai pemicu demam diberikan pada hewan uji melalui injeksi intramuskular.

Set point pada hipotalamus akan meningkat karena picuan PGE₂ (Dalal dan Zhukovsky, 2006). Konversi asam arakhidonat menjadi PGE₂ dikatalisis oleh enzim COX₁ dan COX₂ (Simmons *et al.*, 2004). Ribiero *et al.* (2015) menyatakan bahwa flavonoid mampu menghambat produksi PGE₂. Secara *in silico*, flavonol dan flavon bertindak sebagai inhibitor enzim COX₂ (D'Mello *et al.*, 2011).

Flavonoid merupakan senyawa polar yang dapat larut pada pelarut polar. Berdasarkan polaritasnya, air termasuk pelarut polar (Markham, 1988). Murakami *et al.* (2004) menyatakan bahwa secara umum flavonoid stabil pada suhu 100°C.

G. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah infusa daun kelengkeng mempunyai efek antipiretik pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi Vaksin DPT-Hb serta mengandung senyawa flavonoid.

