

Uji efektivitas analgetik kombinasi ekstrak daun pepaya dan daun kelor pada mencit galur *Swiss Webster* dengan metode *Hot Plate*

Analgesic effectiveness test of combination of papaya leaf extract and moringa leaf in Swiss Webster mice with hot plate method

Amalia Eka Putri^{1*}, Erlisa Maratul 'Alimah¹, Dara Pranidya Tilarso¹

¹Program Studi Farmasi, STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung,

Jl. Raya Tulungagung-Blitar KM 4, Gempol, Sumberdadi, Sumbergempol, Tulungagung, Jawa Timur 66291 Indonesia

Article Info:

Received: 29-08-2023

Revised: 27-09-2023

Accepted: 30-09-2023

✉ * E-mail Author: ekaputriamalia28@gmail.com

ABSTRACT

Analgesic is drug that function to reduce or eliminate pain without reducing consciousness. Analgesic treatment was developed by utilizing herbal plants. Papaya leaves (*Carica papaya* L.) and moringa leaves (*Moringa oleifera* L.) contain secondary metabolites of flavonoids which function as analgesics. The mechanism of flavonoids as analgesics is to inhibit the action of the cyclooxygenase enzyme which will reduce the production of prostaglandins by arachidonic acid so as to reduce pain. This study aims to determine the analgesic effectiveness of a combination of papaya and moringa leaf extracts in Swiss Webster male mice using the Hot Plate method. Papaya leaf extracts and Moringa leaves were made in combination with comparative doses were 1:2 (200mg/KgBB : 400mg/KgBB), 2:2 (400mg/KgBB : 400mg/KgBB), dan 2:1 (400mg/KgBB : 200mg/KgBB). The control groups used for comparison were negative controls (1% CMC Na suspension) and positive controls (mefenamic acid suspension). The analgetic test method used was the Hot Plate method and the stretching response was calculated at the 0th, 30th, 60th, 90th and 120th minute. The results showed that the dose combination that had the best percentage of stretch protection and analgesic effectiveness was the 2:2 combination (400mg/KgBB : 400mg/KgBB) of 59% and 103% respectively. The results of the study were analyzed using SPSS, namely using one way ANOVA and then tested with the Post Hoc Tukey test. The results showed a significant value of the positive group > 0.05 with the DPK group 2:2, which means there was no significant difference and the negative control group showed a significant value of <0.05 with all treatment groups which means that there was a significant difference.

Keywords: Papaya leaves, Moringa leaves, analgesics, effective dose, Hot Plate method

ABSTRAK

Analgetik merupakan obat yang berfungsi untuk mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tanpa mengurangi kesadaran. Pengobatan analgetik dikembangkan dengan memanfaatkan tumbuhan herbal. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan daun kelor (*Moringa oleifera* L.) mengandung senyawa metabolit sekunder flavonoid yang berfungsi sebagai analgetik. Mekanisme flavonoid sebagai analgetik yaitu menghambat kerja enzim sikooksigenase yang akan mengurangi produksi prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga mampu mengurangi rasa nyeri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas analgetik kombinasi ekstrak daun pepaya dan daun kelor pada mencit jantan galur *Swiss Webster* dengan metode *Hot Plate*. Ekstrak daun pepaya dan daun kelor dibuat kombinasi dengan dosis perbandingan 1:2 (200mg/KgBB : 400mg/KgBB), 2:2 (400mg/KgBB : 400mg/KgBB), dan 2:1 (400mg/KgBB : 200mg/KgBB). Kelompok kontrol yang digunakan untuk perbandingan yaitu kontrol negatif (suspensi CMC Na 1%) dan kontrol positif (suspensi asam mefenamat). Metode uji analgetik yang digunakan yaitu metode *Hot Plate* dan dihitung respon geliatnya pada menit ke-0, ke-30, ke-60, ke-90, dan ke-120. Hasil menunjukkan bahwa kombinasi dosis yang memiliki persentase proteksi geliat dan efektivitas analgetik yang paling baik yaitu kombinasi 2:2 (400mg/KgBB : 400mg/KgBB) masing-masing sebesar 59% dan 103%. Hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan SPSS yaitu menggunakan *one way ANOVA* kemudian diuji dengan uji *Post Hoc Tukey*. Hasil penelitian menunjukkan nilai signifikan kelompok positif > 0,05 dengan kelompok DPK 2:2 yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan dan kelompok kontrol negatif menunjukkan nilai signifikan <0,05 dengan semua kelompok perlakuan yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan.

Kata Kunci: Daun pepaya, daun kelor, analgetik, dosis efektif, metode *Hot Plate*

1. PENDAHULUAN

Nyeri merupakan suatu perasaan sensorik dan emosional yang tidak nyaman karena akibat dari jaringan yang rusak secara aktual ataupun potensial dan merupakan suatu tanda adanya gangguan-gangguan di dalam tubuh.¹ Rasa nyeri akan memicu terjadinya stres yang berkepanjangan dan dapat menurunkan fungsi imun yang menyebabkan turunnya daya tahan tubuh serta dapat mempercepat kerusakan jaringan yang mengakibatkan kualitas kesehatan akan menurun.² Pada zaman modern ini, analgetik dikembangkan dengan memanfaatkan tumbuhan herbal yang cenderung tidak menimbulkan efek samping.³ Beberapa tumbuhan herbal yang sudah terbukti memiliki aktivitas analgetik yaitu daun pepaya dan daun kelor.

Daun pepaya mengandung senyawa yang mempunyai aktivitas analgetik yaitu flavonoid. Penelitian yang dilakukan.⁴ Ekstrak daun pepaya pada dosis 200 mg/KgBB mempunyai efek analgetik dibuktikan dengan jumlah geliat yang paling sedikit dari dosis lainnya yaitu 50 mg/KgBB dan 100 mg/KgBB. Daun kelor mengandung senyawa yaitu tanin, flavonoid dan alkaloid.⁵ Kandungan dalam daun kelor yang mempunyai aktivitas analgetik yaitu flavonoid.⁶ Dosis yang paling baik dari ekstrak etanol daun kelor dalam memberikan efek analgetik dengan dilihat dari geliat yang sebanding dengan kontrol positif yaitu pada dosis 400 mg/KgBB.⁷ Penelitian ini mempunyai tujuan untuk mengembangkan suatu sediaan terbaru dengan menggunakan kombinasi ekstrak daun pepaya dan daun kelor yang memanfaatkan sistem nano partikel sehingga dapat meningkatkan adsorpsi dan ketersediaan hayati obat di dalam tubuh mempunyai kelarutan rendah dalam air karena proses ekstraksinya menggunakan pelarut organik berupa etanol, sehingga dapat meningkatkan efektifitas terapinya.⁸

Penelitian ini menggunakan kombinasi dua tanaman tersebut yaitu daun pepaya dan daun kelor (DPDK) karena bertujuan untuk mendapatkan perbandingan dosis yang efektif sebagai analgetik sehingga dapat mengurangi efek samping dari penggunaan obat kimia.⁹ Pengujian analgetik pada penelitian ini menggunakan hewan uji mencit jantan dan stimulasi nyeri menggunakan metode *hot plate*.

2. METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu neraca analitik, *rotary evaporator*, ayakan mesh no. 60, botol kaca maserasi, pipet tetes, kertas saring, kain saring, *stopwatch*, sarung tangan mencit, *handscoon*, *analgesic tester*, mortir dan stemper, sonde oral. Sedangkan bahan yang diperlukan adalah daun pepaya, daun kelor, etanol 96%, mencit jantan galur *swiss webster*, Na CMC 1%, asam mefenamat.

Pembuatan Simplisia dan Ekstraksi

Tahap pertama yang dilakukan pada pembuatan simplisia yaitu memilih daun yang masih segar masing-masing sebanyak 5 kg lalu dicuci hingga bersih kemudian daun dirajang dengan ukuran yang sama, kemudian dikeringkan dengan

menggunakan oven suhu 60-70°C selama 1 x 24 jam dan simplisia yang sudah kering dihaluskan menggunakan blender dan diayak.

Ekstraksi dilakukan dengan perbandingan serbuk dan pelarut 1:10 yaitu menimbang 200 g DP dan DK kemudian dimasukkan ke dalam botol maserasi dan ditambahkan pelarut etanol 96% sebanyak 2000 ml. Serbuk dan pelarut ditutup dan didiamkan selama 5 hari terlindung dari cahaya matahari serta digojok setiap hari. Ekstrak hasil maserasi dan remaserasi diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C untuk membentuk ekstrak kental.

Skrining Fitokimia

Skrining dilakukan dengan cara:

a. Flavonoid

Ekstrak diambil secukupnya lalu ditambah dengan serbuk magnesium secukupnya dan asam klorida 2% secukupnya. Hasil positif ditunjukkan dengan perubahan warna filtrat menjadi jingga-merah.¹⁰

b. Alkaloid

Ekstrak diambil secukupnya kemudian ditambahkan 1 ml asam klorida dan ditambahkan *aquadestilata*, lalu dipanaskan, didinginkan dan disaring. Filtrat diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Pada tabung reaksi ditambahkan reagen *Mayer* sebanyak 2 tetes. Jika terbentuk endapan putih, maka menunjukkan positif mengandung alkaloid.¹⁰

c. Tanin

Ekstrak diambil dimasukkan ke dalam tabung reaksi lalu ditambahkan 2 tetes FeCl₃ 1 %. Hasil positif tannin ditunjukkan dengan terbentuknya warna coklat kehijauan atau biru kehitaman.¹¹

d. Saponin

Ekstrak sebanyak 1 gram ditambahkan 10 ml air panas, didinginkan kemudian dikocok. Hasil positif mengandung saponin jika membentuk busa setinggi 1-10 cm, kemudian ditambahkan 1 tetes HCl dan positif saponin jika busa tetap stabil.¹⁰

Uji Spektrofotometri UV-Vis

Uji spektrofotometri UV-Vis dilakukan untuk menghitung kadar flavonoid yang terkandung pada ekstrak daun pepaya dan daun kelor. Uji spektrofotometri Uv-Vis dilakukan di *Chemical Analysis Service Unit*, Divisi Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur.

Uji Efektivitas Analgetik

Pada penelitian ini menggunakan mencit yang berasal dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan UGM Yogyakarta dan pengujian analgetik dilakukan di Laboratorium Universitas Setia Budi, Surakarta. Sebelum dilakukan pengujian dengan hewan percobaan, peneliti melakukan *Ethical Clearence* di Universitas Surabaya. Mencit dibagi menjadi 7 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Kelompok I adalah kelompok negatif yang diberi CMC Na 1%, kelompok II sebagai kontrol positif yang diberi asam mefenamat dosis 1,3 mg/20gBB. Kelompok III dan IV adalah kelompok dosis tunggal DP dan DK. Kelompok V, VI dan VII diberi perlakuan kombinasi DPDK dengan perbandingan 1:2, 2:2 dan 2:1. Uji efektivitas analgetik yang akan

digunakan yaitu dengan metode stimulasi panas yang diberikan secara konduksi atau biasa disebut metode *hot plate*.

Langkah-langkah yang dilakukan untuk pengujian efek analgetik pada hewan uji yaitu alat *analgesic tester* dipanaskan hingga mencapai suhu 52°C. Jika suhu sudah mencapai 52°C, mencit dimasukkan ke dalam *analgesic tester*. Mencit dikatakan sudah mengalami respon nyeri ditandai dengan adanya gerakan menjilat kaki atau melompat, diamati selama 1 menit. Kelompok negatif diberikan larutan CMC Na 1%, kelompok positif diberikan suspensi asam mefenamat dan kelompok perlakuan diberikan ekstrak sesuai dengan dosis yang telah ditentukan. Mencit diistirahatkan untuk diamati pada menit ke-30. Pengamatan dilakukan hingga menit ke-120, dengan selang waktu 30 menit untuk setiap pengamatannya. Pengamatan dilakukan sebanyak 5 kali yaitu sebelum pemberian larutan uji, menit ke-30, menit ke-60, menit ke-90 dan menit ke-120.

Data hasil pengamatan analgetik diuji normalitasnya dengan metode *Shapiro-Wilk*. Data terdistribusi normal jika nilai signifikansi $p > 0,05$ dan dilanjutkan uji parametrik *One Way ANOVA* jika nilai $p < 0,05$ dikatakan data mempunyai perbedaan yang signifikan pada tiap perlakuan. Program statistik yang digunakan adalah SPSS 26.0 dengan taraf signifikansi 95%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia

Hasil skrining menunjukkan bahwa daun pepaya dan daun kelor positif mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Pepaya dan Daun Kelor

Jenis Uji	Pereaksi	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Mg + NaCl	Jingga	+
Alkaloid	Mayer	Endapan putih	+
Tanin	FeCl ₃	Biru kehitaman	+
Saponin	HCl	Busa	+

Uji flavonoid pada ekstrak DPDK memberikan hasil warna merah/jingga setelah ditambahkan serbuk Mg dan larutan HCl pekat. Hal tersebut membuktikan bahwa ekstrak DPDK positif mengandung senyawa flavonoid. Penambahan serbuk Mg dan larutan HCl pekat mempunyai tujuan untuk mereduksi senyawa flavonoid yang ada didalam ekstrak DPDK sehingga dapat menghasilkan warna merah/jingga.¹⁰

Hasil positif senyawa alkaloid pada reagen Mayer ditunjukkan dengan adanya endapan putih. Endapan putih terbentuk karena senyawa alkaloid akan berinteraksi dengan ion tetraiodomercurat (II) lalu akan membentuk senyawa kompleks dan mengendap. Hal tersebut disebabkan karena ion merkuri merupakan suatu ion logam berat yang dapat mengendapkan senyawa alkaloid yang bersifat basa.¹⁰

Hasil uji tanin yang dilakukan dengan menambahkan 2 tetes FeCl₃ 1% pada ekstrak dan menghasilkan warna hijau kehitaman. Senyawa tanin merupakan senyawa yang mempunyai sifat polar karena memiliki gugus OH yang jika ditambahkan FeCl₃

1% akan mengalami perubahan warna menjadi hijau kehitaman. Perubahan warna tersebut terjadi karena senyawa tanin dengan FeCl_3 akan mengalami hidrolisis sehingga membentuk warna hijau kehitaman.¹⁰

Hasil uji saponin ditandai dengan terbentuknya busa yang tingginya 1 – 10 cm dengan selang waktu ± 10 menit. Penambahan HCl dilakukan agar busa tetap stabil. Busa yang terbentuk disebabkan karena senyawa saponin mengandung senyawa yang sebagian dapat larut dalam air (hidrofilik) dan senyawa yang larut dalam pelarut nonpolar (hidrofobik) sebagai surfaktan yang mampu menurunkan tegangan permukaan. Pada saat proses pengocokan, gugus hidrofilik akan berikatan dengan air, sedangkan gugus hidrofobik berikatan dengan udara sehingga dapat membentuk busa.¹⁰

Uji Efektivitas Analgetik

Pengamatan terhadap parameter uji yaitu jumlah geliat pada menit ke-0, ke-30, ke-60, ke-90, dan ke-120 selama 2 jam. Hasil rata-rata geliat ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Rata-Rata Geliat

Nama Kelompok	Jumlah Rata-Rata Geliat					Nilai Rata-Rata
	Menit 0	Menit 30	Menit 60	Menit 90	Menit 120	
K-	22	23	23	23	23	22,8
K+	22	14	7	4	3	10
DP	21	20	14	9	6	14
DK	22	17	12	8	5	12,8
DPDK 1:2	22	18	12	11	11	14,8
DPDK 2:2	21	11	8	2	2	9,4
DPDK 2:1	21	16	10	9	9	12,8

Berdasarkan hasil pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa pada menit ke-0 Jumlah geliat yang tinggi terjadi pada semua kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok dosis tunggal DP, kelompok dosis tunggal DK, kelompok kombinasi DPDK 1:2, kelompok kombinasi DPDK 2:2, dan kelompok kombinasi DPDK 2:1. Hal tersebut terjadi karena semua kelompok belum diberi perlakuan sehingga jumlah geliat rata-rata sama.

Pada menit ke-30 hingga menit ke-120 semua kelompok perlakuan mengalami penurunan kecuali pada kelompok negatif. Kelompok kontrol positif mengalami penurunan yang baik karena asam mefenamat memiliki mekanisme kerja dari yaitu dengan menghambat kerja enzim siklooksigenase atau enzim yang membantu tubuh dalam memproduksi prostaglandin yang menyebabkan rasa sakit (nyeri) dan peradangan. Kerja enzim siklooksigenase yang terhambat akan menyebabkan produksi prostaglandin lebih sedikit sehingga rasa sakit (nyeri) dan peradangan akan mereda¹²

Kelompok kombinasi yang mengalami hasil yang setara dengan kelompok positif yaitu kelompok DPDK 2:2 karena pada kombinasi dosis tersebut lebih banyak mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin dimana senyawa metabolit sekunder tersebut bekerja secara sinergis sebagai

analgetik. Flavonoid dan alkaloid yang mempunyai efek sebagai analgetik dengan mekanisme flavonoid yaitu menghambat enzim siklooksigenase dalam mengurangi prostaglandin dan alkaloid yang bekerja dengan menghambat fase biosintesis prostaglandin yaitu pada lintasan siklooksigenase dalam jalur asam arakidonat.^{2, 3}

Setelah diketahui hasil rata-rata jumlah geliat, dilakukan perhitungan persen proteksi dan efektivitas dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ proteksi geliat} = 100 - \left(\frac{p}{k} \times 100\% \right)$$

Keterangan: p = jumlah kumulatif geliat setiap perlakuan
k = jumlah rata-rata geliat kelompok negatif

$$\% \text{efektivitas} = \frac{\% \text{ Proteksi bahan uji}}{\% \text{ Proteksi positif}} \times 100\%$$

Hasil perhitungan ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil % Proteksi dan Efektivitas

Nama Kelompok	Proteksi (%)	Efektivitas (%)
K-	0%	0%
K+	56%	100%
DP	39%	68%
DK	44%	77%
DPDK 1:2	36%	63%
DPDK 2:2	59%	103%
DPDK 2:1	46%	80%

Berdasarkan hasil dari Tabel 3 pada kelompok kombinasi DPDK 2:2 yang memiliki hasil hampir sama dengan kontrol positif. Hal tersebut karena pada kombinasi tersebut dapat menghasilkan nilai proteksi yang lebih tinggi dari kontrol positif. Peningkatan pemberian kadar ekstrak DPDK akan menyebabkan peningkatan persen proteksi. Suatu percobaan dikatakan memiliki daya analgetik jika persen proteksi sama dengan atau lebih dari 50%. Jadi kelompok perlakuan dapat dikatakan efektif jika nilai persen proteksi geliatnya lebih dari 50%.¹³

Pada perhitungan % efektivitas perbandingan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok kombinasi DPDK yang menunjukkan hasil efektivitas analgetik yang setara yaitu terjadi pada kelompok kombinasi DPDK 2:2 yaitu sebesar 103% sedangkan persentase efektivitas analgetik kontrol positif yaitu 100%. Hal tersebut terjadi karena kandungan kimia dari kombinasi DPDK sudah terbukti memiliki aktivitas analgetik dan mekanisme kerja senyawa yang sinergis antara kombinasi tanaman tersebut. Berdasarkan hasil persentase efektivitas analgetik dari kelompok kombinasi DPDK 2:2 menunjukkan bahwa semakin besar dosis yang diberikan, maka semakin tinggi efektivitas analgetiknya.¹⁴

Analisis Hasil

Hasil pengamatan yang telah didapatkan dilanjutkan dengan uji statistik dengan menggunakan SPSS 22 berupa uji *One Way ANOVA*. Langkah pertama yang dilakukan yaitu uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* yang menghasilkan nilai $p > 0,05$ yang berarti data terdistribusi normal. Uji selanjutnya yaitu uji homogenitas yang hasilnya yaitu $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa data homogen. Uji selanjutnya yaitu uji *One Way ANOVA* dan diperoleh hasil $p < 0,05$ yang berarti data mempunyai perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Uji yang dilakukan berikutnya yaitu *Post Hoc Tukey* yang menunjukkan bahwa pada perbandingan dosis kontrol positif dengan dosis kombinasi DPDK 2:2 mempunyai nilai $p = 1,000$ ($p > 0,05$) yang artinya tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Hasil uji *Tukey* kelompok DPDK 2:2 berada pada satu subset yang sama dengan kelompok kontrol positif yang berarti efek analgetik dari kedua kelompok tersebut tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh dengan kombinasi 2:2 juga mendapatkan hasil yang paling efektif sebagai analgetik karena penurunan rata-rata geliat yang hampir setara dengan kelompok kontrol positif. Semakin sedikit jumlah rata-rata geliat yang dihasilkan maka akan semakin baik efek analgetik yang diberikan

Sedangkan perbandingan kelompok kontrol positif dengan kelompok DPDK 1:2 dan 2:1 memiliki nilai masing-masing $p = 0,001$ dan $p = 0,009$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna. Hal tersebut dapat disebabkan karena kombinasi ekstrak dapat menimbulkan interaksi antara ekstrak satu dengan yang lainnya sehingga akan terjadi efek sinergisme atau antagonisme dimana hasil kombinasi dapat dikatakan sinergis jika hasil kombinasi mempunyai efek lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok tunggal, sedangkan sebaliknya hasil dikatakan antagonis jika hasil kombinasi ekstrak mempunyai efek yang lebih kecil jika dibandingkan dengan kelompok Tunggal.

4. KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

- a. Dosis tunggal ekstrak DP dan DK efektif menurunkan jumlah geliat mencit.
- b. Dosis kombinasi ekstrak DPDK 2:2 memiliki hasil yang setara dengan kelompok positif dengan persentase proteksi dan efektivitas yaitu 59% dan 103%.
- c. Hasil analisis menunjukkan bahwa kombinasi DPDK 2:2 dengan kontrol positif memperoleh hasil $p > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

- ¹ Bahrudin, M. (2018). Patofisiologi Nyeri (Pain). *Saintika Medika*, 13(1), 7. <https://doi.org/10.22219/sm.v13i1.5449>
- ² Tamimi, A. A. ., De Queljoe, E., & Siampa, J. P. (2020). Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 9(3), 325. <https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.30015>
- ³ Amalila, D., Samodra, G., & Silvia Febriana, A. (2021). Uji Analgetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Blimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan Daun Kelor (*Moringae Oliferae* L.) pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 4(2), 91–97. <https://doi.org/10.52216/jfsi.vol4no2p91-97>
- ⁴ Prasditya, Y., & Rejeki, S. (2014). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya* L) Sebagai Analgetik. *IJMS - Indonesian Journal on Medical Science*, 1(2), 1–10.
- ⁵ Eka Putri, A. (2021). Uji Aktivitas Antidiare Kombinais Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) dan daun Kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) yang Diinduksi Oleum Ricini pada Mencit Jantan. *Journal of Current Pharmaceutical Science*, 5(1), 395–399.
- ⁶ Anshory, N. M., Rinidar, Hasan, M., Zuhrawati, Hennivanda, & Roslizawaty. (2018). Kemampuan Analgesik Ekstrak Metanol Daun Kelor (*moringa oleifera*) Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Diberi Rangsangan Panas Pada Telapak Kaki. *Jiimvet*, 2(3), 396–401. <http://www.jim.unsyiah.ac.id/FKH/article/view/8563>
- ⁷ Bhattacharya, A., Kumar, S., Mishra, S., Patnaik, S., Sahu, P., & Agrawal, D. (2014). Analgesic effect of ethanolic leaf extract of *moringa oleifera* on albino mice. *Indian Journal of Pain*, 28(2), 89. <https://doi.org/10.4103/0970-5333.132846>
- ⁸ Nugroho, B. H., Citrariana, S., Sari, I. N., Oktari, R. N., & Munawwarah, M. (2017). Formulasi dan evaluasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai analgesik. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(2), 77–85. <https://doi.org/10.20885/jif.vol13.iss2.art5>
- ⁹ Lina, R. N., & Rahmawaty, A. (2022). Uji Efektivitas Analgesik Kombinasi Ekstrak Etanol Umbi Rumpuk Teki (*Cyperus rotundus* L.) dan Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) pada Mencit Jantan dengan Metode Geliat. 6(1), 55–64.
- ¹⁰ Sulistyarini, I., Sari, D. A., & Wicaksono, T. A. (2019). Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 56–62.
- ¹¹ Meigaria, K. M., Mudianta, I. W., & Martiningsih, N. W. (2016). Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Aseton Daun Kelor (*Moringa oleifera*). 10(1), 1–11.
- ¹² Zulkifli, & Octaviany, E. E. (2019). Uji Efek Analgetik Ekstrak Akar Binasa (*Plumbago indica* L) Asal Kabupaten Sidenreng Rappang Terhadap Mencit Dengan Metode Writhing Reflex Test. *Jurnal Herbal Indonesia*, 1(1), 43–49.
- ¹³ Anjeli, N. M., Agustina, A., & Mahdi, N. (2022). Uji Efektivitas Analgetik Ekstrak Etanol Herba Katuk (*Sauropus Androgynus*) Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Di Induksi Asam Asetat. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 15(2), 158–167.
- ¹⁴ Rahmiyani, I., Ependi, C. A., Laili, N., & Hidayati, D. (2022). Efektivitas Analgetik Minyak Atsiri Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss Webster. 2, 67–72.