

Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas Putih (*Alpinia galanga* (L) Willd) Sebagai Analgesik Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Julia Brigitha Sumonda¹, Jeane Mongie^{1*}, Ferdy A. Karauwan², Yessie K. Lengkey²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

²Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

*Penulis Korespondensi; Email: jeanemongi2@gmail.com

Diterima: 6 Agustus 2021; Disetujui : 4 Oktober 2021

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol rimpang lengkuas putih sebagai analgesik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan asam mefenamat sebagai pembanding. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Kristen Indonesia Tomohon. Waktu pelaksanaan penelitian dilakukan pada Bulan November 2018 – Desember 2018. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) yaitu 5 perlakuan dengan 3 kali ulangan.

Hasil penelitian ekstrak etanol rimpang lengkuas putih yang diberi dosis berbeda 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB, menunjukkan adanya efek analgesik pada hewan uji. Bila dibandingkan dengan kontrol positif obat asam mefenamat efek penurunan analgesik lebih tinggi dari ekstrak rimpang lengkuas putih, sedangkan pada kontrol negatif dengan pemberian CMC1 % efek penurunan analgesik lebih rendah, dosis 100 mg/kgBB rimpang lengkuas putih lebih banyak memberikan efek analgesik. Kesimpulannya adalah ekstrak rimpang lengkuas putih memiliki efek analgesik sebagai penurun rasa nyeri.

Kata kunci: rimpang lengkuas putih (Alpinia galanga (L)Willd), obat tradisonal, efek analgesik.

ABSTRACT

This research aims to Know the effectiveness of white galangal rhizome ethanol extract as an analgesic in white rats (Rattus norvegicus) with mefenamic acid as a comparison.

This research was conducted in the Laboratory of the Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Indonesian Christian University of Tomohon. The time of the research was conducted in November 2018 – December 2018. This research is a laboratory experimental study using the Complete Random Design (RAL) method, which is 5 treatments with 3 repetitions.

The results of the research of white galangal rhizome ethanol extracts given different doses of 25 mg /kgBB, 50 mg /kgBB, and 100 mg /kgBB, showed analgesic effects in test animals. When compared with positive control of mefenamic acid drugs the analgesic decrease effect is higher than white galangal rhizome rhizome extract, while in negative control with the administration of CMC1% the analgesic decrease effect is lower, a dose of 100 mg / kgBB white galangal rhizome more gives an analgesic effect. The conclusion is that white galangal rhizome extract has an analgesic effect as a pain reduction.

Keywords: white galangal rhizome (Alpinia galanga (L)Willd), traditional drugs, analgesic effect.

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan Negara yang kaya dan memiliki keanekaragaman hayati yang melimpah. Di dukung dengan adanya bahan obat yang dari alam tumbuh melimpah di Indonesia. Bangsa Indonesia telah mengenal dan memanfaatkan tumbuhan yang berkhasiat

sebagai obat untuk menanggulangi masalah kesehatan. Pengetahuan tentang pemanfaatan tanaman obat tersebut merupakan warisan budaya bangsa berdasarkan pengetahuan dan pengalaman yang diwariskan secara turun temurun hingga ke generasi sekarang.

Sala satu tanaman yang dapat dijadikan obat tradisonal adalah lengkuas putih (*Alpinia*

galanga (L)Willd) kaya senyawa metabolit sekunder. Lengkuas digunakan oleh masyarakat sebagai bahan bumbu dapur sehari-hari sebagai penyedap masakan karena aromanya yang khas. Kegunaan lain dari rimpang lengkuas adalah sebagai obat tradisional berkhasiat sebagai anti radang, menetralkan racun (antitoksik), penurunan panas (antipiretik), menghilangkan rasa sakit (analgesik), peluruh kencing (diuretik), obat jamur (antifungal) [6]. Hasil uji fitokimia dari Srividya *et al.* (2010) melaporkan rimpang lengkuas putih bahwa ekstrak etanol rimpang lengkuas mengandung alkaloid, karbohidrat, saponin, protein, asam amino, glikosida, flavonoid, steroid, dan terpenoid. Rimpang lengkuas putih diketahui mengandung flavonoid, beberapa diantaranya adalah kaemperol, galangin, apinin dan quercetin [5].

Nyeri merupakan kondisi berupa perasaan yang tidak menyenangkan karena kerusakan jaringan. Perasaan nyeri pada setiap orang berbeda dalam hal skala maupun tingkatnya, hanya orang tersebutlah yang dapat menjelaskan rasa nyeri itu [13]. Rasa nyeri berfungsi sebagai pertanda adanya suatu gejala atau gangguan di tubuh, seperti peradangan dan kejang otot. Rasa nyeri juga dapat disebabkan oleh rangsangan kimiawi dan listrik [1]. Analgesik adalah bahan atau obat yang digunakan untuk menekan atau mengurangi rasa sakit atau nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran [14]. Nyeri bisa diatasi dengan menggunakan obat analgesik. Mekanisme obat analgesik di dalam tubuh yaitu dengan cara menghalangi pembentukan rangsangan dalam reseptor nyeri, saraf sensoris dan sistem saraf pusat [1].

Masyarakat menggunakan tanaman obat sebagai alternatif penghilang rasa nyeri [14]. Penggunaan secara empiris oleh Masyarakat Halmahera Utara khususnya Desa Galala memanfaatkan tanaman lengkuas putih sebagai obat analgesik dengan cara diambil 3 buah rimpang, dicuci sampai bersih kemudian di blender, dan disaring rimpang lengkuas putih, air saringan tersebut ambil lalu digosok pada bagian tubuh yang sedang mengalami rasa sakit akibat otot atau persendian mengalami peradangan dan pembekakan.

Berdasarkan uraian di atas, rimpang lengkuas putih berpotensi untuk dijadikan sebagai obat analgesik. Selama ini belum ada informasi tentang pengujian secara ilmiah mengenai pengobatan menggunakan ekstrak rimpang lengkuas putih sebagai obat analgesik.

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengkaji/membuktikan khasiat ekstrak rimpang lengkuas putih sebagai analgesik menggunakan hewan uji tikus putih.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas laboratorium, batang pengaduk, kain *flannel*, neraca analitik, *rotary evaporator* (RE200, BM200), spuit 3 ml, *stopwatch*, blender, corong kaca, thermometer, *hot plate*, NGT (*Nasogastric tube*), lumpang dan alu, tissue, *handskun*, *aluminium foil*, *waterbath* (QR 1 -80), toples kaca, alat tulis menulis.

Bahan-bahan yang digunakan sampel segar rimpang lengkuas putih, tikus putih jantan sebanyak 15 ekor dengan umur 2 bulan berat badan kurang lebih 800 - 200 gram, kandang pemeliharaan tikus, air minum dan makanan tikus, etanol 70 %, *aquadest*, kertas saring. Sebagai pembanding digunakan obat analgetik yaitu Asam Mefenamat sediaan tablet 500 mg, Na CMC.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL), yaitu 5 perlakuan dengan 3 kali ulangan. Perlakuan 1 sebagai kontrol negatif diberi CMC 1% (A), perlakuan 2 sebagai kontrol positif diberi obat asam mefenamat (B), perlakuan 3 diberi ekstrak etanol lengkuas putih 25 mg/kgBB (C), perlakuan 4 diberi ekstrak etanol lengkuas putih 50 mg/kgBB (D), perlakuan ke 5 diberi ekstrak etanol lengkuas putih 100 mg/kgBB (E).

Pembuatan Ekstrak Rimpang Lengkuas Putih

Bagian tanaman yang digunakan untuk pembuatan ekstrak adalah rimpang lengkuas putih diambil di desa Galala (halmahera Utara). Sampel dicuci bersih dengan air mengalir, setelah bersih dipotong – potong. Kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari langsung, setelah kering di blender sampai halus, ekstrak dibuat dengan cara maserasi menggunakan etanol 70%, 1 kg sampel dimasukkan ke dalam wadah maserasi, di tambah etanol 70% sampai terendam. Perendaman disimpan di tempat yang terlindung dari cahaya matahari langsung. Proses ekstraksi dilakukan sampai tiga kali pengulangan, perendaman dilakukan 24 jam,

disaring maka didapat maserat I, ampasnya direndam lagi dengan etanol 70% sehingga didapat maserat II dan III. Semua maserat dicampur menjadi satu dipekatkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C sampai didapat ekstrak kental. Dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai didapat ekstrak kental [2].

Pembuatan Suspensi CMC 1 %

Bahan-bahan yang tidak larut dalam air disuspensikan dengan CMC yang merupakan salah satu *suspending agent* yang akan digunakan. Larutan CMC 1% dibuat dengan cara menimbang CMC sebanyak 1 gram CMC di timbang dikembangkan dalam 10 ml air hangat menit sampai mengembang mengembang, CMC diaduk sampai homogen, kemudian ditambahkan *aquadest* sampai 100 ml.

Penentuan Dosis dan Pembuatan Suspensi Asam Mefenamat

Mekanisme kerja asam mefenamat: Asam mefenamat merupakan kelompok anti inflamasi non steroid, bekerja dengan menghambat sintesa prostaglandin dalam jaringan tubuh dengan menghambat enzim siklooksigenase, sehingga mempunyai efek analgesik, anti inflamasi dan antipiretik. Cara Kerja Asam mefenamat adalah seperti OAINS (Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid atau NSAID) lain yaitu menghambat sintesa prostaglandin dengan menghambat kerja enzim cyclooxygenase (COX-1 & COX-2). Asam mefenamat mempunyai efek antiinflamasi, analgetik (antinyeri) dan antipiretik. Asam mefenamat mempunyai khasiat sebagai analgesik dan antiinflamasi. Asam mefenamat merupakan satu-satunya fenamat yang menunjukkan kerja pusat dan juga kerja perifer. Dengan mekanisme menghambat kerja enzim siklooksigenase [4].

Faktor konversi dosis manusia berat badan 70 kg terhadap tikus 200 g = 0,018 Laurence dan Bacharach (1964). Rata-rata orang Indonesia memiliki berat 50 kg [7].

$$\begin{aligned} \text{Maka dosis untuk tikus 200 g adalah :} \\ &= 500 \text{ mg} \times (70/50) \times 0,018 \\ &= 500 \text{ mg} \times 1,4 \times 0,018 \\ &= 12,6 \text{ mg/kgBB.} \end{aligned}$$

Pembuatan suspensi asam mefenamat dibuat dengan cara menimbang serbuk asam mefenamat 12,6 mg/kgBB dan disuspensikan dengan CMC 1% sebanyak 10 ml. Penggunaan asam mefenamat sebagai kontrol positif Atau bahan pembanding dikarenakan penggunaan

obat ini sebagai analgetik sudah cukup umum dalam masyarakat dan efek samping yang ditimbulkan oleh asam mefenamat khususnya dalam mengiritasi saluran cerna masih terbilang rendah jika dibandingkan dengan aspirin (asam asetil salisilat) [10].

Penentuan Dosis Ekstrak Rimpang Lengkuas Putih

Dosis rimpang lengkuas putih yang akan digunakan adalah 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan disuspensikan dengan CMC 1% sebanyak 10 ml. Untuk membuat suspensi, ekstrak rimpang lengkuas putih ditimbang berdasarkan dosis yang digunakan. Bahan uji yang diberikan tersuspensi dengan Na CMC 1%, karena ekstrak rimpang lengkuas putih tidak larut sempurna dalam air kemudian diaduk hingga homogen. Selain itu keuntungan penggunaan Na CMC 1% karena kelarutan dalam air cukup baik [8].

Persiapan Hewan Percobaan dan Aklimatisasi

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan dengan berat badan 180 - 200 g sebanyak 15 ekor dibagi dalam 5 perlakuan masing-masing terdiri dari 3 ekor. Sebelum digunakan dalam penelitian tikus diadaptasikan dengan lingkungan terlebih dahulu selama satu minggu (aklimatisasi). Hewan percobaan dipelihara pada kandang yang mempunyai ventilasi yang baik dan selalu dijaga kebersihannya. Serta diberi makanan dan minuman agar tampak sehat. Tikus yang sehat memiliki ciri-ciri bulu bersih dan tidak berdiri, memiliki berat badan yang tidak berkurang setiap harinya.

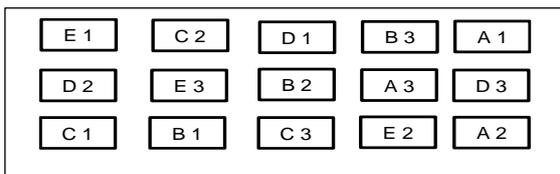
Tata Letak Percobaan

Tata letak percobaan pada penelitian ini dilakukan dengan membuat 15 kotak tersebut adalah tempat tikus yang diberi nomor 1-15 dengan masing-masing perlakuan dan ulangan, sedangkan percobaan ditempatkan secara acak dengan cara pengundian.

Keterangan :

- A = Perlakuan Kontrol Negatif
- B = Perlakuan Kontrol Positif
- C = Perlakuan Ekstrak Rimpang Lengkuas Putih 25 mg/kgBB
- D = Perlakuan Ekstrak Rimpang Lengkuas Putih 50 mg/kgBB
- E = Perlakuan Ekstrak Rimpang Lengkuas Putih 100 mg/kgBB

1,2,3 = Ulangan Masing-masing Perlakuan



Gambar 1. Tata Letak Perlakuan

Pengujian Analgetik

- Tikus dipuasakan selama 12 jam sebelum pengujian, air minum tetap diberikan.
- Pada hari pengujian, tikus ditimbang bobotnya dan dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan dengan jumlah tikus masing-masing 3 ekor tikus.
- Masing-masing perlakuan tikus diberikan dosis ekstrak rimpang lengkuas putih, dosis obat pembanding, dan CMC 1%.
- Kontrol negatif, setiap tikus diberikan CMC 1%.
- Perlakuan kontrol positif, setiap tikus diberi asam mefenamat.
- Masing-masing perlakuan uji dosis I setiap tikus diberi bahan uji ekstrak rimpang lengkuas putih 20 mg/kgBB.
- Masing-masing kelompok uji dosis II setiap tikus diberi bahan uji ekstrak rimpang lengkuas putih 50 mg/kgBB.
- Masing-masing perlakuan uji dosis III setiap tikus diberi bahan uji ekstrak rimpang lengkuas putih 100 mg/kgBB.
- Tikus kemudian diistirahatkan untuk diamati kembali pada menit ke-30. Pengamatan dilakukan hingga menit ke-120, dengan interval waktu 30 menit untuk setiap pengamatan.
- Tikus diinduksi secara termik, dengan cara memanaskan *waterbath* dan toples kaca besar di atasnya dengan suhu tetap 55°C. Setelah suhu mencapai 55°C, tikus dimasukkan ke dalam gelas beker. Setelah tikus ada dalam gelas beker maka

responnya diamati, yaitu berupa gerakan menjilat kaki dan melompat selama 1 menit.

- Data yang diperoleh dihitung persen analgetiknya dan dianalisa secara statistik selanjutnya membuat kesimpulan.

Variabel yang Diamati

Efek analgesik ekstrak rimpang lengkuas putih terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan jumlah geliatan setelah pemberian ekstrak, cmc, dan asam mefenemat selama 1 menit. Pengamatan dilakukan hingga menit ke-120 dengan interval waktu 30 menit setiap pengamatan.

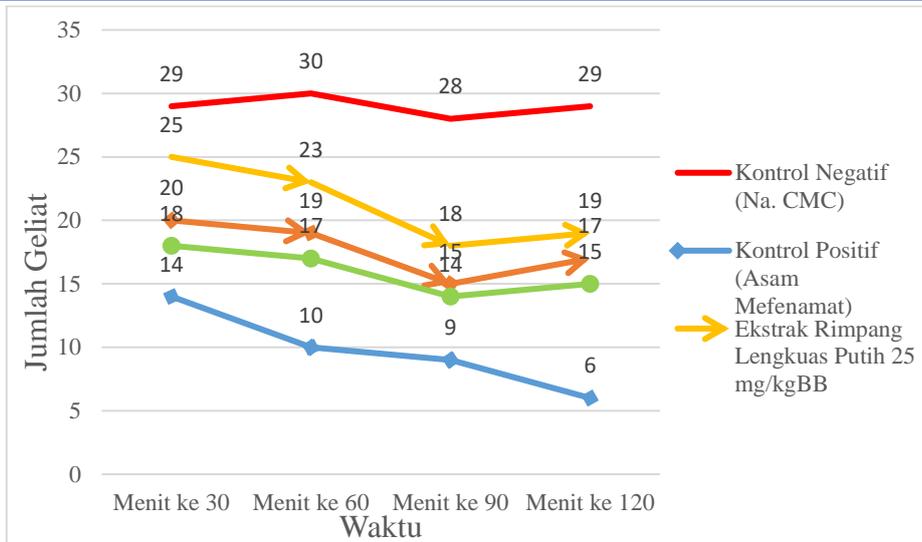
Analisis Data

Data yang terkumpul dianalisis secara statistik menggunakan uji Anova (*One-way analysis of variance*) dengan tingkat kepercayaan 95%. Dilakukan analisis lanjut *post hoc test* menggunakan uji Tukey dengan $\alpha=0,05$ untuk mengetahui pada kelompok manakah terdapat perbedaan yang bermakna [11]. Persyaratan Anova yang harus dipenuhi adalah variansinya homogen [3].

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Uji Analgesik

Dari data hasil uji analgetik (lampiran 5), menunjukkan bahwa pada perlakuan kontrol negatif (Na. CMC), kontrol positif (pembanding) Asam Mefenamat, dosis ekstrak rimpang legkuas putih 25 mg/kgBB, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih dosis 50 mg/kgBB dan kelompok perlakuan ekstrak rimpang lengkuas putih dosis 100 mg/kgBB. Dengan melakukan pengamatan geliat tikus dilakukan selama 120 menit dengan interval waktu 30 menit. Setelah dilakukan percobaan mengenai efek analgetik ekstrak rimpang lengkuas putih menggunakan *waterbath* pada tikus putih dapat dilihat adanya perubahan penurunan respon geliat pada gambar 2 dibawah ini.

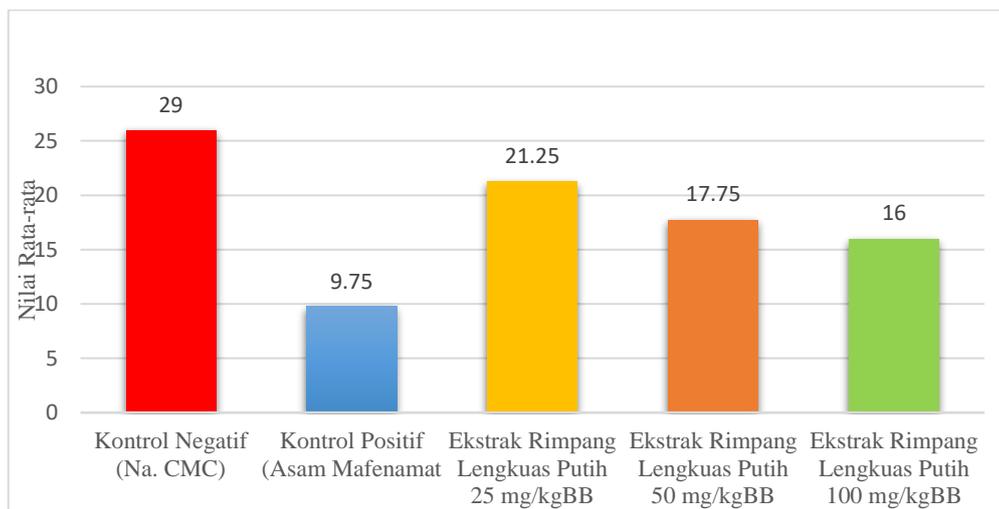


Gambar 2. Kurva Hasil Jumlah Rata-rata Komulatif Geliat Tikus Selama 120 Menit

Hasil grafik diatas dapat dilihat bahwa pada perlakuan kontrol negatif (Na. CMC) jumlah geliat dari menit ke 30 sampai menit ke 120 mengalami jumlah geliat tikus yang naik turun, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih 25 mg/kgBB, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih 50 mg/kgBB, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih 100 mg/kgBB terjadi penurunan jumlah geliat dari menit ke 30 sampai menit ke 90, pada menit ke 120 kenaikan jumlah geliat, namun pada perlakuan kontrol negatif terjadi kenaikan jumlah geliat paling banyak. Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis tinggi mulai efek dosis uji

setelah 30 menit mencapai puncak pada menit ke 90.

Pada menit ke 120 efek analgesiknya sudah hilang hal ini terlihat dari rata-rata respon nyeri tikus pada menit ke 120 lebih tinggi dari pada menit ke 90. Pada perlakuan kontrol positif yang di berikan asam mefenamat menunjukan terjadi penurunan jumlah geliat pada tikus. Efek analgesik dari perlakuan kontrol positif tetap terlihat sampai pada menit ke 120. Karena asam mefenamat mempunyai efek analgesik yang paling baik dalam kelompok perlakuan.



Gambar 3. Grafik Perbandingan Nilai Rata-rata Geliat Tikus

Gambar 3 dapat dilihat jumlah geliat tikus selama 120 menit yang paling banyak terlihat pada perlakuan kontrol negatif. Karena kontrol negatif hanya diberikan Na CMC yang tidak mengandung senyawa aktif

didalamnya. Perlakuan ekstrak rimpang lengkuas putih 25 mg/kgBB, rimpang lengkuas putih 50 mg/kgBB, dan rimpang lengkuas putih 100 mg/kgBB terlihat adanya penurunan geliat tikus. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi

dosis ekstrak yang diberikan semakin banyak zat aktif yang terkandung didalamnya.

2. Hasil Analisis Data Varians

Metode statistik parametrik yang digunakan adalah varian satu arah (ANOVA). Uji ini bertujuan untuk melihat kelompok perlakuan mempunyai varian yang sama (homogen).

Hasil yang diperoleh dari uji homogenitas, bahwa nilai signifikan adalah

0,609 maka dapat disimpulkan bahwa kelompok perlakuan sama atau homogen. Setelah kelompok perlakuan varians terbukti sama, maka dilakukan uji anova untuk menguji apakah semua populasi mempunyai rata-rata yang sama.

Test of Homogeneity of Variances
Efektivitas Analgesik Menit ke 120

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,701	4	10	,609

Sumber keragaman	Jumlah kuadrat (JK)	Derajat Bebas	Jumlah Kuadrat Tengah (JKT)	F _{hitung}	Sig.
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Perlakuan	822,267	4	205,567	75,207	.000
Galat	27,333	10	2,733		
Total	8469,600	14			

Tabel 1. Analisis Sidik Ragam (Anova) Jumlah Kumulatif Geliat Pada Tikus Selama 120 Menit

Tabel 1 diketahui nilai signifikan 0,000 yang berarti lebih kecil dari 0,005. Hal ini menyatakan bahwa ekstrak rimpang lengkuas putih memiliki efektivitas sebagai analgetik pada tikus putih setelah diberikan perlakuan selama 120 menit. Untuk melihat perbedaan efek antar perlakuan dilanjutkan dengan uji perbandingan menggunakan Uji Tukey HSD (*Honest Significance Difference*), untuk melihat perbedaan bermakna dan tidak terdapat perbedaan bermakna diantara setiap perlakuan.

Hasil uji *post Hoc test* pada lampiran 6 kelompok perlakuan uji kontrol negatif (Na CMC) terdapat perbedaan bermakna pada kontrol positif, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih 25 mg/kgBB, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih 50 mg/kgBB dan ekstrak rimpang lengkuas putih 100 mg/kgBB. Kelompok perlakuan uji kontrol positif (Asam Mefenamat)

juga terdapat perbedaan bermakna pada kontrol negatif, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih 25 mg/kgBB, dosis ekstrak rimpang lengkuas putih 50 mg/kgBB dan ekstrak rimpang lengkuas putih 100 mg/kgBB. Pada perlakuan ekstrak rimpang lengkuas putih 25 mg/kgBB dengan kontrol positif dan kontrol negatif terdapat perbedaan bermakna dimana nilai rata-rata -9,667, -13,333. Perlakuan ekstrak rimpang lengkuas putih 50 mg/kgBB dengan kontrol negatif, kontrol positif terdapat perbedaan bermakna dimana nilai rata-rata -12,000, -11,000. Perlakuan ekstrak rimpang lengkuas putih 100 mg/kgBB dengan kontrol positif dan kontrol negatif terdapat perbedaan bermakna dimana nilai rata-rata -14,000 dan 9,000.

Hasil uji perbandingan rata-rata menggunakan uji Tukey pada Tabel 2 yaitu :

Tabel 2. Hasil Uji Perbandingan Rata-rata uji Tukey

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Kontrol (+) Asam Mefenamat	3	5,33		
Ekstrak Rimpang Legkuas Putih 100 mg/kgBB	3		14,33	
Ekstrak Rimpang Legkuas Putih 50 mg/kgBB	3		16,33	
Ekstrak Rimpang Legkuas Putih 25 mg/kgBB	3		18,67	
Kontrol (-) Na CMC	3			28,33
Sig.		1,000	,057	1,000

Hasil uji Tukey pada Tabel 2 yaitu perbandingan rata-rata terlihat bahwa perlakuan dosis kelompok kontrol positif (Asam Mefenamat) berada kolom 1. Sedangkan perlakuan dosis kelompok ekstrak rimpang legkuas putih 25 mg/kgBB, ekstrak rimpang legkuas putih 50 mg/kgBB dan ekstrak rimpang legkuas putih 100 mg/kgBB berada pada 1 kolom di nomor 2 berarti memiliki efek analgetik yang sama pada tikus dan berbeda dengan kontrol negatif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, disimpulkan bahwa ekstrak rimpang lengkuas putih 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB memiliki efektivitas sebagai analgetik pada tikus. Ekstrak rimpang lengkuas putih 100 mg/kgBB memiliki efek analgetik yang paling efektif dimana mendekati kontrol positif yaitu asam mefenamat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arif, M. 2010. Pengantar Metodologi Penelitian untuk Ilmu Kesehatan. Surakarta: LLP UNS dan UNS Press.
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2004). *Monografi Ekstrak tumbuhan obat Indonesia*. (volume 1).
3. Dahlan dan Sopiudin, M. 2008. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Penerbit Salemba Medika. Jakarta. Hal 84-95.
4. Goodman and Gilman, 2007, Dasar Farmakologi Terapi, Edisi 10, diterjemahkan oleh Amalia, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
5. Jirovetz, L., Buchbauer, G., Shafi, M.P. & Leela, N.K. 2003. Analysis of the essential oils of the leaves, stems, rhizomes and roots of the medicinal plant *Alpinia galanga* from southern India. *Acta Pharmaceutica-Zagreb*. Nomor. 53 (2). Hal. 73-82.
6. Kaushik A., J. J. Kaushik, A. Das, S. Gemal and D. Gaim. 2011. Preliminary Studies on AntiInflammatory Activities of *Diplazium esculentum* in Experimenta Kegunaan lain dari limping lengkuas adalah sebagai 1 Animal Models. *IJPSR*. Vol. Nomor. 2 (5). Hal. 1251-1253.
7. Pandey PV, Bodhi W, Yudistira A. 2013. Uji efek analgesik ekstrak rumput teki (*Cyperus rotundus*) Pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus Novergicus*). *Pharmacoon*. Nomor 2 (2). Hal. 45 - 47.
8. Sari, H.M., 2010. Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Gambir (*Uncaria gambir*, Roxb) pada Tikus Putih Jantan dengan Metode Induksi Aloksan dan Toleransi Glukosa. Jurusan Farmasi FKIK UIN Jakarta.
9. Srividya, A.R., S.P. Dhanabal, K.M.N. Satish, and P.K.H. Bavadia. 2010. Antioxidant and Antidiabetic Activity of *Alpinia galanga*. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 3 (1). Hal. 6 - 12.
10. Sukandar et al. 2009. ISO Farmakoterapi. Penerbit PT. ISFI Penerbitan, Jakarta.
11. Sulistyaningrum, G. D. 2016. Aktivitas Minyak Jahe Merah (*Zingiber officianale* var *Rubrm*) terhadap Nyeri Iflamasi pada Mencit Balb-C dengan Induksi CFA (Completed Freund's Adjuvant). *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
12. Tan, T.H., dan K. Rahardja. 2015. Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Ed. 7. Jakarta: Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
13. Tetty, S. 2015. Konsep dan Penatalaksanaan Nyeri. Jakarta. EGC
14. Widasari F, Bakhriansyah M, Istiana. 2014. Studi interaksi farmakodinamik efek analgesik kombinasi perasan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan parasetamol. *Berkala Kedokteran*. 10 (1). Hal. 31 – 40