

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BATANG
KARAMUNTING (*RHODOMYRTUS TOMENTOSA (W.AIT.) HASSK*)
SEBAGAI ANALGESIK TERHADAP MENCIT PUTIH YANG
DIINDUKSI ASAM ASETAT**

Nurdiana Yazidah¹; Fakhrudin²; Poppy Dwi Citra Jaluri³

^{1,2,3}STIKes Borneo Cendekia Medika

¹Email korespondensi : diana.yashida@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan : Karamunting merupakan jenis tumbuhan yang banyak tumbuh di daerah Kabupaten Kotawaringin Barat yang bermanfaat sebagai tanaman obat terutama pada batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (W.Ait.) Hassk*) yang memiliki kandungan flavonoid, tanin dan steroid yang mekanisme kerjanya memiliki fungsi sebagai analgesik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol batang karamunting sebagai analgesik.

Metode : Jenis penelitian yaitu *experimental* dengan rancangan *pre-post test only with control group design*. Uji analgesik menggunakan metode *Writhing Test* yang diinduksi dengan asam asetat 0,6% (v/v) untuk melihat jumlah total geliat mencit selama pengamatan. Analisis data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, *Levene* dan uji *ANOVA* satu arah. Pengujian analgesik masing-masing dibagi menjadi 5 kelompok @3 ekor mencit per kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%), kelompok kontrol positif (Tramadol 50 mg/kg BB), kelompok uji ekstrak batang karamunting (dosis 10; 20; 30 mg/kg BB).

Hasil : Hasil uji menyatakan terdapat pengaruh batang karamunting sebagai analgesik dengan hasil ($p < 0,05$) serta pada kelompok kontrol positif dan ekstrak batang karamunting dosis 20 mg/kg BB sebagai analgesik tidak ada perbedaan ($p > 0,05$).

Kesimpulan : Ekstrak etanol batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (W.Ait.) Hassk*) memiliki kemampuan untuk dapat memberikan pengaruh sebagai analgesik pada dosis 20 mg/kg BB dengan nilai persentase daya analgesik $69,70\% \pm 13,31$.

Kata Kunci : Batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (W.Ait.) Hassk*), analgesik, metode *writhing test*, asam asetat

ABSTRACT

Introduction : Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (W.Ait.) Hassk*) is a type of plant that grows in many regions of West Kotawaringin that can be used as a medicinal plant, especially on its stem which contains flavonoids, tannins, saponins, and steroids whose function as an analgesic. This study aims to determine the effect of ethanol extract of karamunting stem as an analgesic.

Methods : The research used an *experimental* with *pre-post test only design with control group design* and the analgesic test used *Writhing Test* method induced by 0.6% (v/v) acetic acid to see the total amount of stretching of mice during observation. The Data was analyzed by using *Kolmogorov-Smirnov* test, *Levene* test and one way *ANOVA* test. The analgesic test was divided into 5 groups @3 mice per group, the negative control group (Na CMC 0.5%), the positive control group (Tramadol 50 mg/kg BW), the extract of *karamunting* stem test group (dose 10; 20 ; 30 mg/kg BW).

Result : The result of the study indicated that the karamunting stem has an effect as an analgesic ($p < 0.05$) and there were no difference between the positive control group and the karamunting stem extract at a dose of 20 mg/kg BW as an analgesic ($p > 0.05$).

Conclusion : The ethanol extract of karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk) stem has an effect as an analgesic at a dose of 20 mg/kg BW with a percentage value of analgesic power $69.70\% \pm 13.31$.

Keyword : Karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk) stem, analgesic, *writhing test* metode, acetic acid.

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang kurang menyenangkan akibat kerusakan jaringan yang aktual atau potensial. Nyeri timbul sebagai bentuk suatu respon sensorik setelah tubuh menerima rangsangan nyeri (Ratnasari, 2013). Kejadian nyeri di Amerika Serikat merupakan penyebab utama mencapai 40% kunjungan pasien berobat jalan terkait gejala nyeri setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) memperlihatkan bahwa dari 26.000 rawat jalan di lima benua, 22% nya melaporkan adanya nyeri persisten lebih dari setahun (Kuntono, 2011).

Terapi analgesik yang biasanya dipergunakan untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri derajat sedang ke atas yaitu tramadol. Tramadol merupakan obat analgesik yang bekerja secara sentral dan bersifat agonis opioid (tramadol memiliki sifat seperti opium/morfin) (Indra Imai, 2013). Berbagai efek samping yang ditimbulkan dengan menggunakan tramadol, maka pengobatan dengan menggunakan obat herbal masih menjadi alternatif pengobatan yang diharapkan memiliki efek samping yang lebih kecil.

Salah satu tanaman khas Kalimantan yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku obat tradisional yaitu karamunting (*Rhodymyrtus*

tomentosa (W.Ait.) Hassk). Hampir semua bagian dari tanaman ini dapat dijadikan sebagai obat, mulai dari daun, batang, akar dan juga buahnya (Noorcahyati, S.Hut, 2012). Karamunting ini juga berfungsi sebagai pereda demam (antipiretik), penghilang nyeri (analgesik), peluruh kencing (diuretik), melancarkan aliran darah dan penghenti pendarahan (hemostatis) (Dalimartha, 2006). Tumbuhan yang diduga dapat digunakan sebagai analgesik atau pereda nyeri yaitu batang karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk) yang mengandung flavonoid, tanin, steroid dan alkaloid. Flavonoid berkhasiat sebagai analgesik yang mekanisme kerjanya menghambat kerja dari enzim siklooksigenase (Suryanto. E, 2012). Tanin memiliki mekanisme menghambat enzim siklooksigenase sehingga dapat mengurangi jumlah geliat pada mencit (Adedapo dan Aremu, 2014). Steroid sendiri mempunyai mekanisme yaitu dapat merangsang biosintesis protein lipomodulin yang dapat menghambat kerja enzim fosfolipase sehingga dapat memblok jalur siklooksigenase dan lipooksigenase (Yane Dilla dan Sri Rejeki, 2019).

Khasiat dari batang karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk) belum dibuktikan secara ilmiah terutama untuk pengujian analgesik. Sehingga

saya sebagai peneliti tertarik untuk melihat pengaruh batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk) sebagai analgesik terhadap mencit putih.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental murni dengan metode *pre test – post test only with control group design*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak batang karamunting dengan beberapa tingkatan dosis tertentu sebagai analgesik terhadap mencit putih jantan yang dalam keadaan sehat dan diinduksi dengan asam asetat 0,6%.

Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi dan Laboratorium Farmakologi Stikes Borneo Cendekia Medika Pangkalan Bun.

Populasi, Sampel dan Teknik Sampling

Populasi pada penelitian ini adalah batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk) yang terdapat di Pangkalan Bun, Kalimantan Tengah. Sampel yang digunakan adalah batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk) yang diperoleh dari Pangkalan Bun, Kalimantan Tengah. Sampel diambil yang berwarna coklat tua, tidak busuk, segar, belum berubah warna, dan sudah berbunga. Teknik sampling yang digunakan untuk pengambilan sampel yaitu teknik *purposive sampling*.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu kandang, sarung tangan, tempat air minum dan makan hewan, suntikan (sprit), beaker glass, cawan petri, gelas ukur, mortar dan stemper, jarum lanset steril, timbangan analitik, stopwatch, alat tulis, dan kamera digital. Bahan yang digunakan yaitu simplisia batang tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk), etanol 96%, tramadol 50 mg, Na CMC, aquades, pellet, 15 ekor mencit jantan berumur \pm 3 bulan, asam asetat 0,6%, kapas, alkohol 70%.

Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih jantan (*Mus Musculus*) dengan berat 20-30 gr sebanyak 15 ekor dengan 5 kelompok dimana setiap kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Mencit berperilaku normal, berbulu halus, tidak mengalami penyusutan berat badan setiap harinya. Semua mencit diperlakukan sama dari segi pemberian makan, minuman, dan tempat tinggal.

Pembuatan simplisia batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk)

Batang karamunting yang berwarna coklat tua, sehat, dan sudah berbunga diambil dari daerah Pasir Panjang, Pangkalan Bun, Kalimantan Tengah secara acak sebanyak 4 kg kemudian dicuci menggunakan air bersih lalu dipisahkan dari daunnya dan dilakukan perajangan dengan memotong kecil-kecil batang karamunting untuk mempercepat

pengeringan, ditiriskan dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40⁰C–60⁰C sampai benar-benar kering. Kemudian diblender lalu diayak dengan ayakan no 60, sehingga diperoleh serbuk yang mempunyai derajat kehalusan relatif homogen (Depkes, 1985).

Ekstraksi batang karamunting (*Rhodomirtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk)

Serbuk batang karamunting ditimbang sebanyak 1600 gr dan ditambahkan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:3 kemudian dikocok dan segera ditutup selama 5 hari di dalam toples sambil sering diaduk dan pengocokkan berulang. Setelah 5 hari, filtrat disaring dengan kain flanel, sedangkan sisa ampasnya dibilas dengan etanol 96%. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian dipekatkan menggunakan *waterbath* dengan suhu 40-60⁰C sehingga diperoleh ekstrak murni yang berbentuk pasta (Depkes, 1986).

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia pada penelitian ini untuk mengetahui ada tidaknya komponen-komponen senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada batang karamunting. Skrining fitokimia yang diuji yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, dan tannin.

Skrining Fitokimia Kromatografi Lapis Tipis

Skrining fitokimia dengan KLT juga dilakukan untuk mempertegas hasil dari skrining fitokimia. Senyawa metabolit yang diuji yaitu flavonoid dan steroid dengan fase diam berupa *Silica gel*

G₆₀ F₂₅₄ / plat KLT dengan panjang 8 cm dan lebar 2 cm, kemudian dicuci dengan metanol, lalu di aktivasi dengan oven suhu 100⁰C selama 10 menit. Ekstrak sebanyak 10 mg dilarutkan dalam 1 ml etanol kemudian ditotolkan pada fase diam (Putu Era S, dkk, 2017).

Uji Flavonoid

Buat fase gerak berupa asam asetat glacial : butanol : air dengan perbandingan 1: 4 : 5, dengan penampak noda uap amonia. Reaksi positif ditunjukkan dengan noda berwarna kuning coklat setelah diuapi amonia pada pengamatan sinar UV 366 nm menegaskan adanya kandungan flavonoid (Marliana, 2005).

Uji Steroid

Buat fase gerak yaitu kloroform – metanol dengan perbandingan 1 : 9, dengan penampak noda pereaksi Liberman – Buchard. Reaksi positif steroid ditunjukkan dengan adanya noda berwarna hijau biru menandakan adanya kandungan steroid (Kristanti dkk, 2008).

Uji Analgesik dengan Metode *Writhing Test*

Uji analgesik dilakukan dengan metode *Writhing Test* yang dilakukan dengan metode Koster et al, 1959 dimana induksi nyeri menggunakan larutan asam asetat 0,6% (10 ml/Kg BB) yang diberikan secara intraperitoneal kepada mencit (Adedapo dan Aremu, 2014).

Mencit putih jantan sebanyak 15 ekor diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari sebelum diberi perlakuan. Kemudian sebelum diberi perlakuan mencit dipuasakan selama 18 jam dengan cara tidak diberi

makan dan hanya diberi minum saja. Pembagian kelompok mencit yaitu sebagai berikut :

Kelompok I : Kontrol negatif yang diberikan Na-CMC 0,5%

Kelompok II : Kontrol positif yang diberikan tramadol dosis 50 mg/kg BB per oral.

Kelompok III : Pemberian ekstrak batang karamunting dengan dosis 10 mg/kg BB yang diberikan per oral.

Kelompok IV : Pemberian ekstrak batang karamunting dengan dosis 20 mg/kg BB yang diberikan per oral.

Kelompok V : Pemberian ekstrak batang karamunting dengan dosis 30 mg/kg BB yang diberikan per oral.

Setelah 20 menit pemberian perlakuan, maka dilanjutkan dengan induksi asam asetat 0,6% secara intra peritoneal. Pengamatan yang dilakukan adalah jumlah geliat dari masing-masing kelompok perlakuan dari hewan uji selama 60 menit.

Pengolahan data dapat dihitung dengan besarnya penghambatan jumlah geliat dihitung dengan persamaan Handerson dan Forsalt yaitu sebagai berikut :

% daya analgesik = $100\% - (p/k \times 100\%)$.

p = jumlah kumulatif geliat mencit per kelompok perlakuan; k = jumlah kumulatif geliat mencit kelompok kontrol negatif.

Analisis Data

Analisis data statistik yang dilakukan adalah uji *Kolmogorov-Smirnov* dan *Levene* serta dilanjutkan ke uji *One Way Anova* dan uji *Tamhane* untuk melihat perbedaan antar kelompok bermakna ($p < 0,05$) atau tidak bermakna ($p > 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia Ekstrak Batang Karamunting (*Rhodymyrtus tomentosa* (W.Ait.) Hassk)

Hasil skrining fitokimia ekstrak batang karamunting pada Tabel.1 yaitu pada uji flavonoid, tanin, saponin, dan steroid menunjukkan hasil positif dan pada uji alkaloid didapatkan hasil negatif yang artinya batang karamunting tidak mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Batang Karamunting

Senyawa	Pereaksi	Hasil identifikasi ekstrak	Kesimpulan
Alkaloid	Mayer, Wagner, Dragendroff (Depkes RI, 1995)	Tidak terjadi endapan atau tidak terjadi perubahan.	-
Flavonoid	Mg + HCl (Depkes RI, 1995)	Terbentuk warna merah	+
Saponin	Aquadest (Depkes RI, 1995)	Terbentuk buih sekitar 3 cm	+
Tanin	FeCl ₃ 5% (Depkes RI, 1995)	Terbentuk warna biru tua kehitaman	+
Steroid	CH ₃ CHOOH + H ₂ SO ₄ (Depkes RI, 1995)	Terbentuk cincin biru	+

Skrining Fitokimia Kromatografi Lapis Tipis

Berdasarkan hasil uji KLT flavonoid dilakukan dengan fase gerak asam asetat glasial : butanol : air (1 : 4 : 5) dengan penampak noda

uap amoniak. Eluen ini menghasilkan noda yang diduga adalah senyawa flavonoid. Dari hasil KLT terlihat adanya noda berwarna kuning coklat ketika dilihat secara visual dan setelah diuapkan amoniak dilihat pada sinar UV 366 nm hasilnya berwarna orange yang artinya positif mengandung flavonoid.

Uji steroid menggunakan fase gerak kloroform : metanol (1:9) dengan penampak noda pereaksi Lieberman-Burchard. Eluen ini menghasilkan noda yang diduga adalah senyawa steroid. Dari hasil KLT pada steroid terlihat adanya noda berwarna hijau biru secara visual dan pada UV 366 nm terlihat warna merah yang artinya positif mengandung steroid (Kristanti, dkk, 2008).

Uji Analgesik

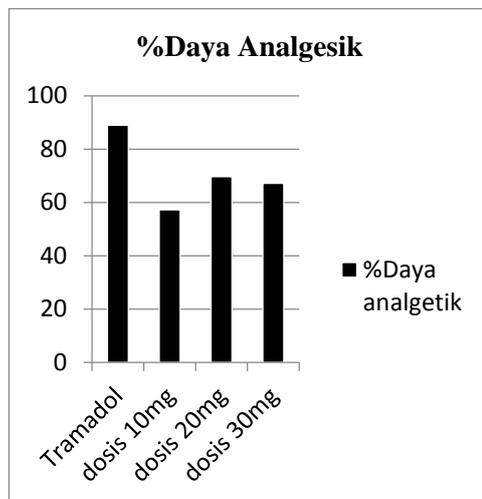
Uji ini dilakukan untuk mengetahui efek analgesik dari ekstrak etanol batang karamunting dengan tiga variasi dosis. Pengujian ini dilakukan dengan metode *writhing test* atau yang dikenal metode rangsang kimia. Asam asetat dipilih sebagai penginduksi nyeri yang berasal dari nyeri inflamasi akut lokal yaitu terjadi pelepasan asam arakidonat dari jaringan fosfolipid melalui jalur siklooksigenase dan menghasilkan prostaglandin pada cairan peritoneal (Robinson, T, 1995).

Respon nyeri yang ditunjukkan dengan geliat berupa penarikan kedua tangan dan kaki hewan uji kedepan dan belakang serta abdomen yang menyentuh lantai.

Pada pengujian ini mencit diadaptasi selama 7 hari terlebih

dahulu sebelum diberikan perlakuan. Jumlah mencit sebelum adaptasi yaitu 25 ekor. Didapatkan jumlah mencit yang sehat setelah adaptasi 21 ekor, karena 4 ekor mencit mati pada saat adaptasi kemungkinan dikarenakan stres. Selanjutnya mencit dipuasakan selama 18 jam dengan tetap diberi minum dengan tujuan agar tidak terjadi gangguan absorpsi oleh adanya asupan makanan yang akan mempengaruhi proses pengujian (Fitriana, dkk, 2014).

Tahap selanjutnya diberikan sediaan uji ekstrak etanol batang karamunting dengan tiga variasi dosis yaitu 10 mg/kg BB, 20 mg/kg BB dan 30 mg/kg BB per oral. Kontrol positif yang digunakan dalam pengujian ini adalah tramadol dengan dosis 50 mg/kg BB per oral, sedangkan kontrol negatif yang digunakan adalah Na CMC 0,5% per oral. Setelah 20 menit, mencit diinduksi asam asetat 0,6% secara intraperitoneal dan diamati. Pengamatan dilakukan pengujian selama 60 menit dengan interval waktu tiap 15 menit. Catat jumlah geliat yang ditandai penarikan kedua tangan dan kedua kaki hewan uji kedepan dan belakang, dan abdomen menyentuh lantai. Hasil pengamatan memberikan data berupa jumlah geliat yang selanjutnya dianalisis untuk menentukan nilai presentase daya analgesik.



Gambar 1. Diagram %Daya Analgesik ekstrak etanol batang karamunting

Berdasarkan diagram diatas, maka persentase daya analgesik tertinggi yaitu pada kelompok kontrol negatif (Tramadol) dengan nilai 88,98%±2,88, sedangkan nilai terendah pada kelompok ekstrak batang karamunting dosis 10mg/kg BB yaitu 57,25%±6,24. Kelompok ekstrak yang mendekati kelompok kontrol positif (Tramadol) ialah pada ekstrak batang karamunting dosis 20mg/kg BB dengan persentase daya analgesik 69,70%±13,31 serta ekstrak batang karamunting dosis 30mg/kg BB dengan persentase daya analgesik 67,19%±5,50.

Berdasarkan hasil pengujian jumlah geliat rata-rata pada Tabel 1. mencit menunjukkan bahwa terdapat penurunan jumlah geliat rata-rata mencit pada kelompok kontrol positif (tramadol) maupun pada kelompok ekstrak batang karamunting bila dibandingkan pada kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%). Pemberian ekstrak batang karamunting dan tramadol (kontrol positif) dapat mengurangi geliat pada mencit yang merupakan suatu respon nyeri yang dapat ditimbulkan pada pemberian

asam asetat secara intraperitoneal. Semakin sedikit rata-rata jumlah geliat yang diberikan oleh kelompok mencit maka semakin besar persentase daya analgesiknya. Hal ini menunjukkan semakin baik efek analgesik pada suatu bahan uji. Persentase daya analgesik diperoleh dengan membandingkan rata-rata jumlah geliat kelompok ekstrak batang karamunting atau bahan uji dengan kelompok kontrol negatif.

Tabel 2. Rata-rata jumlah kumulatif geliat dan % daya Analgesik

Kelompok Uji	Rata-rata jumlah kumulatif geliat	% Daya Analgesik ± SD
Kontrol positif (Tramadol 50mg/kg BB)	30,67	88,98% ±2,88
Ekstrak Batang Karamunting dosis 10mg/kg BB	119	57,25% ±6,24
Ekstrak Batang Karamunting dosis 20mg/kg BB	84,33*	69,70%* ±13,31
Ekstrak Batang Karamunting dosis 30mg/kg BB	91,33	67,19% ±5,50

Keterangan : * = dosis efektif sebagai analgesik

Hasil uji *Kolmogorov-Smirnov* data kumulatif persentase daya analgesik pada mencit tiap perlakuan menunjukkan data yang terdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$. Kemudian uji homogenitas *Levene* menunjukkan hasil data daya analgesik bervariasi tidak homogen dengan nilai signifikansi sebesar 0,006 $p > 0,05$. Jika data yang dihasilkan tidak homogen maka uji dilanjutkan pada uji *Tamhane*. Selanjutnya dilakukan uji *Anova* satu arah dengan hasil $p = 0,000$ yang menunjukkan adanya pengaruh ekstrak batang karamunting sebagai

analgesik terhadap mencit putih jantan. Hasil uji *Tamhane* tidak berbeda signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan dengan dosis 20 mg/kg BB dengan nilai signifikansi ($p > 0,05$) yang berarti ekstrak batang karamunting pada dosis 20mg/kg BB memiliki potensi sebagai analgesik.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak batang karamunting pada dosis 20 mg/kg BB dapat memberikan pengaruh sebagai analgesik terhadap mencit putih jantan dengan nilai % daya analgesik ialah $69,70\% \pm 13,31$.

Saran untuk para peneliti selanjutnya :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengujian aktivitas analgesik dari ekstrak batang karamunting menggunakan metode ekstraksi yang lain dengan dosis yang lebih tinggi atau rendah dengan pelarut yang berbeda untuk mendapatkan hasil yang efektif dan diperlukan uji yang lebih spesifik lagi mengenai uji Analgesik.
2. Perlu dilakukan uji lebih lanjut mengenai kandungan senyawa metabolit apa saja yang terkandung dalam batang karamunting yang berpotensi sebagai Analgesik.
3. Serta perlu dilakukan uji toksisitas pada batang karamunting untuk menunjang penggunaan ekstrak tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Adedapo, A.A., dan Aremu, O.J. 2014. *Anti-Inflammatory,*

Analgesic And Antioxidant Activities Of Aqueous Leaf Extract Of Vernonia Amygdalina In Some Laboratory Animals. Academic Journal of Science, 3 (3), 253–265.

Dalimartha, S. 2006. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia, Menguak Kekayaan buhan Obat Indonesia* (Jilid 4). Niaga Swadaya.Jakarta.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985. *Pemanfaatan Pekarangan Rumah Untuk Budidaya Tanaman Obat Keluarga.*(Edisi III). Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik.* Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Hal 19-21.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia.* Edisi 4. Depkes RI. Jakarta.

Fitriana, I., Agustina, D. W., Sari, P. W., Donny, G., Antasiswa, W. R., dan setiawan, D. C. B. 2014. “*Uji Daya Analgesik dan Toksisitas Akut Ekstrak Paederia scandens (LOUR.) MERR. Pada Mencit*”. *Laporan Penelitian.* Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. Hal:42.

- Indra, Imai. 2013. *Farmakologi Tramadol*. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala, Volume 13 Nomor 1.
- Kristanti, A. N., Aminah, N. S., dan Tanjung, M., Kurniadi, B. 2008. *Buku Ajar Fitokimia*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Kuntono, Heru. 2011. *Nyeri Secara Umum dan Osteo Arthritis Lutut dari Aspek Fisioterapi*. Perpustakaan Nasional RI. Surakarta.
- Marliana, S. D., Suryanti, V., Suyono. 2005. *Skrining Fitiokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (Sechium edule jacq. Swartz.) dalam Ekstrak Etanol*. FMIPA.
- Noorcahyati, S.Hut. 2012. *Tumbuhan Berkhasiat Obat Etnis Asli Kalimantan*. Balai Penelitian Teknologi Konservasi Sumber Daya Alam. Kalimantan Timur.
- Putu, Era, S, K. Y., Cahyaningsih, E., dan Winaritanthi, Ni Luh, Putu, Y. 2017. *Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Tanaman Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.)*. Medicamento, Vol.3, No.2.
- Ratnasari, N,M,D., Ratna, W., dan Judha, M. 2013. *Pengaruh Pemberian Guided Imagery Terhadap Nyeri Pada Pasien Post Operasi Fraktur Di RSUD Panembahan Senopati Bantul*.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Penerbit ITB. Bandung.
- Suryanto, E. 2012. *Potensi Ekstrak Fenolik Buah Pisang Goroho (Musa Spp.) Terhadap Gula Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Chem. Prog.,6 (1), 6-10.
- Yane, D. K., dan Sri Rezeki, H., 2019. *Uji Analgesik Ekstrak Etanol Daun Inggu (Ruta angustifolia (L.) Pers) Pada Tikus Putih Jantan*. Journal Syifa Sciences and Clinical Research, 1(2): 57-69.