

## FRAKSI ETIL ASETAT DAUN SERNAI (*Wedelia biflora*) SEBAGAI ANALGESIK DENGAN METODE WRHITING ABDOMINAL PADA MENCIT (*Mus musculus*)

*Ethyl Acetate Fraction of Sernai Leaves (Wedelia biflora) as Analgesic Using Wrhiting Abdominal Method in Mice (Mus musculus)*

**Indra Nofrianto<sup>1</sup>, Rinidar<sup>2</sup>, T. Armansyah TR<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

*e-mail*: rinidar@unsyiah.ac.id

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui khasiat fraksi etil asetat daun sernai sebagai analgesik yang diberikan secara oral pada mencit dan melihat perbandingan dengan ibuprofen. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit yang berumur 2,0-4,0 bulan dengan berat badan 25-30 g. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) pola split plot, terdiri atas 5 kelompok, P0 diberi akuades (kontrol negatif), P1 diberikan ibuprofen 0,25 mg/kg bb (kontrol positif), P2, P3, P4, masing-masing diberi fraksi etil asetat daun sernai dengan dosis 30, 45, dan 60 mg/kg bb. Uji analgesik dengan metode wrhiting abdominal test. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dan waktu perlakuan fraksi etil asetat daun sernai sebagai analgesik pada mencit berpengaruh secara nyata ( $P < 0,05$ ). Berdasarkan hasil uji Duncan memperlihatkan penurunan geliat mencit pada kelompok P1, P2, P3, dan P4 secara nyata ( $P < 0,05$ ) dibandingkan kelompok P0. Sedangkan kelompok P2, P3, P4 tidak menunjukkan perbedaan nyata ( $P > 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok P1. Berdasarkan hasil penelitian rata-rata jumlah geliat mencit tiap 5 menit dalam 1 jam pada kelompok P3=6,8 kali/jam lebih baik dibandingkan dengan kelompok P2=7,7 kali/jam dan P4=10,3 kali/jam, sehingga dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat daun sernai dengan dosis 45, mg/kg bb memiliki aktivitas analgesik yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 30 dan 60 mg/kg bb yang diinduksi secara kimiawi dan cenderung setara dengan ibuprofen.

**Kata kunci:** *Wedelia biflora*, analgesik, ibuprofen.

### ABSTRACT

*The objective of this study was to determine the efficacy of ethyl acetate fraction of sernai leaf as an analgesic which given orally in mice and to see comparison with ibuprofen. This study used 25 mice aged 2.0 to 4.0 months of 25-30 g body weight. Using a completely randomized design (CRD) pattern split plot, consists of 5 groups. P<sub>0</sub> was given distilled water (negative control), P<sub>1</sub> was given ibuprofen 0.25 mg/kg bw (positive control), P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, were given ethyl acetate fraction of sernai leaf with dose 30, 45, and 60 mg/kg bw. Abdominal writhing was used for analgesic test. The results showed that the treatment group and the treatment time by ethyl acetate fraction of sernai leaf as an analgesic in mice were affect significantly ( $P < 0.05$ ). Furthermore, Based on Duncan test showed a decline of movement of mice in group P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, and P<sub>4</sub> significantly ( $P < 0.05$ ) differences than group P<sub>0</sub>. While groups of P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> were not showed differences ( $P > 0.05$ ), compared with the group P<sub>1</sub>. Based on this study, the average of writhing in mice every 5 minutes in 1 hour at group of P<sub>3</sub>=6,8 times/hour was better than the group P<sub>2</sub>=7,7 times/hour and P<sub>4</sub>=10,3 times/hour, so it was concluded that fraction of ethyl acetate of sernai leaves of 45 mg/kg bw dose was capable in showing analgesic activities and better than doses of 30 and 60 mg/kg bw, those which induced chemically tend to be similar to ibuprofen.*

**Keyword:** *Wedelia biflora*, analgesic, ibuprofen.

### PENDAHULUAN

Seiring dengan perkembangan zaman serta teknologi, peran tanaman obat masih menjadi pilihan bagi masyarakat dan menjadi alternatif pengobatan karena semakin tingginya biaya pengobatan. Menurut Pramono (2003) tanaman obat diyakini mempunyai efek samping yang relatif lebih rendah dari pada menggunakan obat sintetik.

Salah satu tanaman obat yang sering digunakan masyarakat untuk mengobati berbagai macam penyakit adalah tumbuhan sernai (*Wedelia biflora*) Senyawa aktif yang terdapat pada

sernai menurut Nurmalahayati (1999) adalah diterpenoida dan triterpenoida, sedangkan yang tumbuh di Provinsi Aceh mengandung terpenoid (Isa dkk., 2008).

Berbagai penelitian telah membuktikan khasiat dari daun sernai dapat digunakan sebagai antidermatitis akibat reaksi alergi (Rinidar dkk., 2005), antitripanosoma (Harahap dkk., 2013) antipiretik (Rinidar, 2013), antiplasmodium (Isa, 2014), serta antelmintik dan antimikrobal (Yoganandam dkk., 2015). Menurut penelitian Mubdi (2015) yang menggunakan ekstrak metanol daun sernai berkhasiat sebagai analgesik, sedangkan menurut Azhyumardi (2015) fraksi etil asetat daun sernai berkhasiat sebagai analgesik pada mencit yang diinduksi panas dengan hot plate.

Nyeri merupakan perasaan tidak nyaman dan menyiksa bagi tubuh sebagai tanda adanya kerusakan jaringan (Winarti dan Wantiyah, 2011). Menurut Price dan Wilson (2006) rasa nyeri merupakan gejala suatu penyakit, yang berfungsi melindungi tubuh dan nyeri bersifat subjektif pada setiap individu (Putra, 2006).

Obat yang digunakan untuk menekan atau mengurangi rasa sakit atau nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran disebut analgesik (Sumardjo, 2009). Pengobatan nyeri yang ringan seperti stimulasi panas atau kimiawi, dapat diberi obat analgesik perifer seperti parasetamol, salisilat, ibuprofen, dan asam mefenamat (Tjay dan Rahardja, 2007). Namun obat ini memiliki efek samping seperti gangguan lambung, perdarahan saluran cerna, muntah, tinitus, pendengaran berkurang, vertigo, hiperpne, alkalosis respiratorik, asidosis, depresi pusat napas, kardiotoxicitas (Katzung, 2002). Menurut Puspitasari dkk. (2003), selain obat nyeri sintetik seperti yang disebutkan di atas, nyeri juga dapat diobati menggunakan obat-obat tradisional.

Berdasarkan uraian ini, perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai efek analgesik pada daun sernai dengan menggunakan pelarut etil asetat. Diharapkan fraksi ini mampu menarik sejumlah senyawa aktif yang berkhasiat sebagai analgesik pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi nyeri secara kimiawi.

## MATERI DAN METODE

Penelitian menggunakan 25 ekor mencit jantan, umur 2-3 bulan dengan bobot badan 25-30 g dengan rancangan *split plot* terdiri atas 5 kelompok. Kelompok I ( $P_0$ ) diberi akuades (kontrol negatif), kelompok II ( $P_1$ ) diberikan ibuprofen 0,25 mg/kg bb (kontrol positif), kelompok III ( $P_2$ ), kelompok IV ( $P_3$ ), kelompok V ( $P_4$ ), masing-masing diberi fraksi etil asetat daun sernai dengan dosis 30, 45, dan 60 mg/kg bb, setelah 30 menit perlakuan seluruh kelompok diinjeksi dengan larutan steril asam asetat 0,5% secara intraperitoneal.

Daun sernai (*Wedelia biflora*) diambil secara purposif dari tumbuhan sernai yang tumbuh di daerah Darussalam, kemudian daun sernai dibersihkan, lalu dikering anginkan, daun sernai yang sudah kering kemudian dihaluskan dengan menggunakan blender dan diayak dengan ukuran 40 mesh sehingga menjadi serbuk.

Serbuk daun sernai sebanyak 1 kg dimaserasi dengan metanol 96% sebanyak 5 liter selama 5 hari berturut-turut sambil diaduk-aduk. Setiap hari pelarutnya diganti dan disaring, kemudian residunya dicuci berulang kali sampai diperoleh hasil 25 liter ekstrak cair. Selanjutnya ekstrak cair tersebut dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental.

Fraksi etil asetat daun sernai dibuat dengan memasukkan ekstrak kental yang masih dapat mengalir kedalam corong pisah. Kemudian difraksinasi dengan pelarut n-Heksan dengan perbandingan (1:1), dikocok selama  $\pm 15$  menit. Setelah didiamkan beberapa lama terbentuk 2 lapisan, yaitu lapisan n-Heksan dengan lapisan metanol 96%. Lapisan n-Heksan (bagian atas) dipisahkan dengan membuka kran (corong) pisah sampai lapisan etanol habis. Diambil lapisan n-Heksan kemudian dipisahkan sebagai fraksi n-Heksan. Lapisan metanol kemudian difraksinasi kembali dengan pelarut etil asetat dengan perbandingan (1:1), dikocok selama  $\pm 15$  menit. Setelah didiamkan beberapa lama terbentuk 2 lapisan, yaitu lapisan etil asetat (bagian atas) dan lapisan metanol 96% (bagian bawah).

Lapisan etil asetat dan metanol dipisahkan dengan membuka kran corong pisah, perlakuan diulang sebanyak 3 kali. Fraksi etil asetat dan fraksi metanol diuapkan dengan *vacum rotary evaporator* pada suhu 50°C dengan kecepatan 50 rpm hingga kental tapi masih bisa dituang. Kemudian fraksi tersebut dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C.

Mencit dipuasakan selama 12 jam dan dibagi menjadi 5 kelompok. Selanjutnya masing-masing kelompok diberikan bahan yang berbeda secara oral. Setelah 30 menit perlakuan seluruh kelompok diinjeksi dengan larutan steril asam asetat 0,5% secara intraperitoneal. Aktifitas analgesik ditandai dengan mencit akan mengalami *writhing* (menggeliat pada bagian *abdomen* yang artinya terlihat bagian perut kejang dan kaki ditarik ke belakang) dan dihitung jumlah geliat yang terjadi setiap 5 menit selama 1 jam. Geliat dihitung pada saat mencit mulai merasakan sakit yang ditandai dengan meregangnya tubuh mencit diikuti dengan pencacahan perut pada lantai. Hasilnya dikumulatifkan sebagai daya geliat hewan percobaan perjam. Kekuatan aktifitas analgesik dihitung berdasarkan kemampuan hambatan sampel terhadap penurunan geliatan hewan percobaan (% inhibisi nyeri). Nilai persentase penghambatan *writhing* diukur menggunakan rumus :

$$Writhing\ inhibition\ (\%) = \frac{Wc - Ws}{Wc} \times 100$$

Wc = Jumlah rata rata *writhing* pada kontrol

Ws = Jumlah rata-rata *wirthing* pada perlakuan

**Analisis Data**

Data hasil perlakuan dianalisis dengan analisis varian (Anava) dan dilanjutkan dengan uji Duncan taraf signifikansi 5%.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Uji analgesik fraksi etil asetat daun sernai menggunakan metode *writhing abdominal* pada mencit ditampilkan pada Tabel 1.

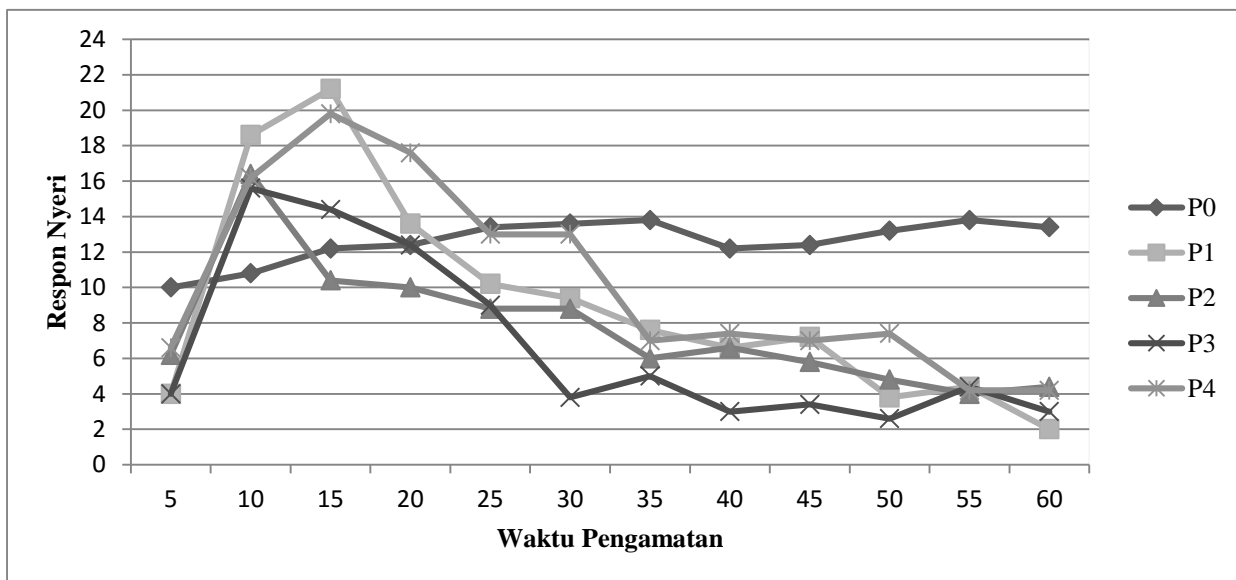
**Tabel 1.** Rata-rata (±SD) geliat mencit setiap 5 menit selama 60 menit setelah pemberian fraksi etil asetat daun sernai

Waktu pengamatan	Perlakuan				
	P0	P1	P2	P3	P4
t <sub>0</sub>	10±1,58 <sup>D,a</sup>	4,00±4,24 <sup>BC,a</sup>	6,20±3,03 <sup>AB,ac</sup>	4,00±3,94 <sup>A,a</sup>	6,60± 5,32 <sup>C,a</sup>
t <sub>1</sub>	10,8±1,30 <sup>D,a</sup>	18,60±3,78 <sup>BC,b</sup>	16,40±12,03 <sup>AB,b</sup>	16,60±7,73 <sup>A,b</sup>	16,60±12,40 <sup>C,b</sup>
t <sub>2</sub>	12,2±0,84 <sup>D,a</sup>	21,20±5,07 <sup>BC,b</sup>	10,40±6,71 <sup>AB,a</sup>	14,40±5,13 <sup>A,b</sup>	19,80±9,50 <sup>C,bc</sup>
t <sub>3</sub>	12,4±1,14 <sup>D,a</sup>	13,60±4,51 <sup>BC,c</sup>	10,00±7,58 <sup>AB,ac</sup>	12,40±5,68 <sup>A,bc</sup>	17,60±7,30 <sup>C,bc</sup>
t <sub>4</sub>	13,4±1,14 <sup>D,a</sup>	10,20±2,39 <sup>BC,c</sup>	8,80±6,38 <sup>AB,acd</sup>	9,00±7,18 <sup>A,c</sup>	13,00±6,48 <sup>C,bd</sup>
t <sub>5</sub>	13,6±1,14 <sup>D,a</sup>	9,40±3,85 <sup>BC,c</sup>	8,80±6,10 <sup>AB,acd</sup>	3,80±4,02 <sup>A,a</sup>	13,00±8,57 <sup>C,bd</sup>
t <sub>6</sub>	13,8±0,84 <sup>D,a</sup>	7,60±3,97 <sup>BC,ac</sup>	6,00±4,18 <sup>AB,ac</sup>	5,00±4,53 <sup>A,ac</sup>	7,00±4,95 <sup>C,a</sup>
t <sub>7</sub>	12,2±0,84 <sup>D,a</sup>	6,60±3,97 <sup>BC,ac</sup>	6,60±5,13 <sup>AB,ac</sup>	3,00±2,55 <sup>A,a</sup>	7,14±6,62 <sup>C,a</sup>
t <sub>8</sub>	12,4±2,07 <sup>D,a</sup>	7,20±5,97 <sup>BC,ac</sup>	5,80±5,26 <sup>AB,ac</sup>	3,40±3,78 <sup>A,a</sup>	7,00±6,20 <sup>C,a</sup>
t <sub>9</sub>	13,2±2,86 <sup>D,a</sup>	3,80±3,11 <sup>BC,ad</sup>	4,80±4,66 <sup>AB,d</sup>	2,60±1,52 <sup>A,a</sup>	7,40±8,44 <sup>C,a</sup>
t <sub>10</sub>	13,8±0,84 <sup>D,a</sup>	4,00±4,10 <sup>BC,ad</sup>	4,00±5,16 <sup>AB,d</sup>	4,40±2,88 <sup>A,a</sup>	4,20±4,92 <sup>C,a</sup>
t <sub>11</sub>	13,4±1,82 <sup>D,a</sup>	2,00±2,35 <sup>BC,ad</sup>	4,40±3,71 <sup>AB,d</sup>	3,00±2,24 <sup>A,a</sup>	4,20±4,97 <sup>C,a</sup>

Superskrip<sup>A,B,C,D</sup> yang berbeda pada kolom yang berbeda menunjukkan pengaruh perlakuan yang sangat nyata (P<0,05). Superskrip<sup>a,b,c,d,e</sup> yang berbeda pada baris yang berbeda menunjukkan pengaruh waktu yang sangat nyata (P<0,05). P<sub>0</sub>: Akuades (kontrol negatif), P<sub>1</sub>: Ibuprofen (kontrol positif), P<sub>2</sub>: Fraksi etil asetat daun sernai dosis 30 mg/Kg BB, P<sub>3</sub>: Fraksi etil asetat daun sernai dosis 45 mg/Kg BB, P<sub>4</sub>: Fraksi etil asetat daun sernai dosis 60 mg/Kg BB.

Tabel 1. Memperlihatkan bahwa kelompok perlakuan yang diberi akuades tidak dapat menghambat geliat pada mencit. Hal ini disebabkan karena akuades tidak memiliki suatu senyawa yang dapat menghambat nyeri. Sedangkan ibuprofen (kontrol positif) dan fraksi etil asetat daun sernai dalam berbagai konsentrasi mampu menghambat respons nyeri mencit terhadap rangsangan kimiawi. Untuk melihat fluktuasi perbedaan antar kelompok perlakuan dan antar waktu perlakuan terhadap rangsangan asam asetat dalam menghambat timbulnya respons nyeri pada mencit dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1. Memperlihatkan pemberian akuades sebagai kontrol negatif (P0) mengalami peningkatan jumlah geliat mulai dari menit ke 5' sampai dengan menit ke 60', pada kelompok kontrol positif (P1) yang di beri ibuprofen mengalami kenaikan jumlah geliat pada menit ke 5', tetapi pada menit ke 15' dapat menghambat respon nyeri sampai dengan menit ke 40' dan kembali mengalami kenaikan pada menit ke 45' kemudian turun kembali pada menit ke 50' sampai menit ke 60'. Kelompok P2 (fraksi etil asetat daun sernai dosis 30 mg/kg bb) mengalami kenaikan jumlah geliat dimulai dari menit ke 5' sampai menit ke 10' dan dapat menghambat respon nyeri dimulai dari menit ke 15' sampai menit ke 35' dan mengalami penurunan respon nyeri pada menit ke 40' kemudian menghambat respon nyeri pada menit ke 45' sampai menit ke 60'. Kelompok P3 (fraksi etil asetat daun sernai dosis 45 mg/kg bb) memperlihatkan kenaikan jumlah geliat mulai dari menit ke 5' sampai menit ke 10' kemudian dapat menghambat respon nyeri sampai menit ke 60', dan kelompok P4 (fraksi etil asetat daun sernai dosis 60 mg/kg bb) dapat menghambat respons nyeri pada menit ke 35' sampai menit ke 60'. Peningkatan dan penurunan respons nyeri menggambarkan adanya pengaruh fraksi etil asetat daun sernai dalam menghambat respons nyeri akibat pemberian asam asetat.



**Gambar 1.** Grafik fluktuasi peningkatan dan penurunan respon analgesik setelah pemberian fraksi etil asetat daun sernai

Hasil analisis varian (Anava), menunjukkan kelompok perlakuan dan waktu perlakuan fraksi etil asetat daun sernai sebagai analgesik pada mencit berpengaruh secara nyata ( $P < 0,05$ ). Berdasarkan hasil uji Duncan memperlihatkan terjadi penurunan geliat mencit pada kelompok P1, P2, P3, dan P4 dan menunjukkan perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ ) dibandingkan kelompok P0. Sedangkan kelompok P2, P3, P4 yang diberi fraksi etil asetat dengan dosis 30, 45, dan 60 mg/kg bb menunjukkan perbedaan yang tidak nyata ( $P > 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok P1 yang diberi ibuprofen.

Menurut Thomy dkk. (2009) bahwa, daun sernai mengandung metabolit sekunder golongan terpenoid, alkaloid dan flavonoid. Analisis fitokimia fraksi etil asetat daun sernai mengandung metabolit sekunder alkaloid dan fenol (Khalis, 2015). Senyawa alkaloid mempunyai aktivitas analgesik dengan cara menghambat enzim siklo oksigenase (Simbala 2009; Shoaib dkk, 2016). Senyawa fenol memiliki aktivitas analgesik dengan cara menghambat asam arakhidonat yang menjadi mediator nyeri yaitu prostaglandin (Veriony dkk, 2011). Didukung oleh penelitian Azhyumardi (2015) fraksi etil asetat daun sernai memiliki aktivitas analgesik yang diinduksi secara termal. Hal ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun sernai dengan dosis 30, 45, dan 60 mg/kg bb memiliki aktivitas analgesik dengan mengurangi jumlah geliat pada mencit setelah

diinduksi nyeri secara kimiawi. Dimana dosis 45 mg/kg bb memiliki aktivitas analgesik yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 30 dan 60 mg/kg bb.

Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan kimiawi dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri. Mediator nyeri antara lain dapat mengakibatkan reaksi radang dan kejang-kejang yang mengaktifasi reseptor nyeri di ujung saraf bebas di kulit, mukosa dan jaringan lain. Rangsangan nyeri ini terdapat diseluruh jaringan dan organ tubuh, kecuali di SSP (Tjay dan Rahardja, 2007).

Nyeri tersebut juga bisa dirasakan oleh organ organ visceral. Nyeri visceral merupakan nyeri yang berasal dari otot dan jaringan ikat organ-organ dalam. Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan kerusakan jaringan (Tjay dan Rahardja, 2007). Nyeri juga bersifat individual yang dipengaruhi oleh genetik, latar belakang, umur, dan jenis kelamin (Permatasari, 2013). Rasa nyeri timbul akibat rangsangan kimiawi dapat menimbulkan kerusakan jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu atau mediator nyeri seperti bradikinin, histamin, serotonin, dan prostaglandin (Tjay dan Raharja, 2007).

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang bersifat analgesik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat. Absorpsi cepat melalui lambung dan kadar puncak dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam (Wilmana dan Gan, 2007). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian pada P1 dimana titik optimal penghambatan nyeri pada menit ke 45 sampai 60. Mekanisme kerja berperan dalam sintesis mediator nyeri, salah satunya adalah prostaglandin. Mekanisme umum dari analgesik jenis ini adalah memblokir pembentukan prostaglandin dengan jalan menginhibisi enzim COX pada daerah nyeri. Efek samping yang paling umum dari golongan obat ini adalah gangguan lambung usus, kerusakan darah, kerusakan hati dan ginjal serta reaksi alergi di kulit (Katzung, 2007).

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat daun sernai dengan dosis 45, mg/kg bb memiliki aktivitas analgesik yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 30 dan 60 mg/kg bb yang diinduksi secara kimiawi dan cenderung setara dengan ibuprofen.

### DAFTAR PUSTAKA

- Azhyumardi. 2015. Uji Analgesik Fraksi Etil Asetat Daun Sernai (*Wedelia biflora*) pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Harahap, D.H., Y. Fahrimal, dan H. Budiman. 2013. Gambaran darah tikus yang diinfeksi *Trypanosoma evansi* dan diberi ekstrak daun sernai (*Wedelia biflora*). *J. Med. Vet.* 7(2):126-129.
- Isa, M., Rinidar, dan T. Armansyah. 2008. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Aktif dari Daun Sernai (*Wedelia Biflora*) sebagai Antiplasmodium secara In Vivo. *Laporan Penelitian*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Isa, M. 2014. Identifikasi kandungan senyawa kimia pada *Wedelia Biflora* dan uji bioaktivitasnya sebagai antiplasmodium berghei. *J. Med. Vet.* 8(1):51-55.
- Katzung, B.G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi II. Salemba Medika, Jakarta.
- Katzung, B.G. 2007. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 10. EGC, Jakarta.
- Khalis, M. Y. 2015. Potensi Fraksi Etil Asetat Daun Sernai (*Wedelia biflora*) sebagai Antipiretik pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Mubdi. R. 2015. Potensi Ekstrak Metanol Daun Sernai (*Wedelia biflora*) sebagai Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*) dibandingkan Ibuprofen. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.

- Nurmalahayati. 1999. Uji Bioaktif Insektisida Ekstrak Daun *Wedelia biflora* terhadap Mortalitas Kutu Beras (*Calandra oryzae*). Skripsi. FMIPA. Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Pramono, S. 2003. Bahan Obat Alami Ditinjau dari Prospek Bisnis. *Makalah Seminar*. Yogyakarta.:50-57.
- Price, S.A. dan I.M. Wilson. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6. EGC, Jakarta.
- Puspitasari, H., S. Listyawati, dan T. Widiyani. 2003. Aktivitas analgetik ekstrak umbi teki (*Cyperus rotundus*) pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan. *Biofarmasi*. 1(2):50-57.
- Putra, A. D. 2006. Manajemen Nyeri. *Ethical Digest*. 26(4):70-72
- Rinidar, M. Isa, dan Sugito. 2005. Pengaruh pemberian infusa daun sernai terhadap peradangan reaksi alergi. *Laporan Penelitian*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Rinidar, M. Isa, dan T. Armansyah. 2013. Nilai inhibition concentration (IC50) ekstrak metanol daun sernai (*Wedelia biflora*) terhadap plasmodium falciparum yang diinkubasi selama 32 dan 72 jam. *J. Med. Vet*. 7(1): 8-12.
- Shoaib, M., S.W.A. Shah, N. Ali, I. Shah, S. Ullah, M. Ghias, M.N. Tahir, F. Gul, S. Akhtar, A. Ullah, W. Akbar, and A. Ullah. 2016. Scientific investigation of crude alkaloids from medicinal plants for the management of pain. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16(16): 1-8.
- Simbala, H.E.I. 2009. Analisis senyawa alkaloid beberapa jenis tumbuhan obat sebagai bahan aktif fitofarmaka. *Pasific Journal*. 4(1): 48-49.
- Sumardjo, D. 2009. *Pengantar Kimia*. EGC, Jakarta.
- Thomy, Z., B. Ginting, dan Harnelly. 2009. Kultur jaringan dan isolasi metabolit sekunder serta uji sitotoksik tumbuhan sernai (*Wedelia biflora* L.). *Laporan Penelitian*. FMIPA, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting, Khasiat, dan Penggunaannya*. Edisi 6. Elex Media Computindo, Jakarta.
- Veriony, L., Sudarsono, dan A.E. Nugroho. 2011. Aktivitas antiinflamasi rebusan kulit batang jambu mete (*Anacardium occidentale* l.) pada udema kaki tikus terinduksi karagenin. *Majalah Obat Tradisional*. 16(3): 145-152.
- Wilmana, P.F. dan S. Gan. 2007. *Farmakologi dan Terapi : Analgesik-Antipiretik, Analgesik Anti-inflamasi Nonsteroid, dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik. Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Winarti, L. dan Wantiyah. 2011. Uji efek analgetika ekstrak rimpang temu kunci (*Boesenbergia pandurata* (roxb.) Schlechter pada mencit jantan galur swiss. *Majalah Obat Tradisional*. 16(1):26-33.
- Yoganandam, G.P., R. Gowri, and D. Biswas. 2015. Evaluation of *Wedelia biflora* (Linn) for anthelmintic and antimicrobial activity. *J. Pharm. Res*. 2(2):374-377.