

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN SEMPRAWANG
(*Dillenia ochreata*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN
METODE HOT PLATE**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH :

FAHDELLA GHANIYA

08061381924118

JURUSAN FARMASI

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreata*) pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* dengan Metode *Hot Plate*

Nama Mahasiswa : Fahdella Ghaniya

NIM : 08061381924118

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 13 Januari 2023

Pembimbing :

1. Prof. Dr. Muhamni, M.Si.

(.....)

NIP. 196903041994122001

2. apt. Fitrya, M.Si.

(.....)

NIP. 197212101999032001

Pembahas :

1. Dr. Salni, M.Si.

(.....)

NIP. 196608231993031002

2. apt. Annisa Amriani, M.Farm.

(.....)

NIP. 198412292014082201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreata*) pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* dengan Metode *Hot Plate*

Nama Mahasiswa : Fahdella Ghaniya

NIM : 08061381924118

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dan dihadapkan Pada Sidang Ujian Skripsi Jurusan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada Tanggal 24 Januari 2023, dan telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan masukan yang telah diberikan.

Inderalaya, 26 Januari 2023

Pembimbing :

1. Prof. Dr. Muharni, M.Si. (.....)

NIP. 196903041994122001

2. apt. Fitrya, M.Si. (.....)

NIP. 197212101999032001

Pembahas :

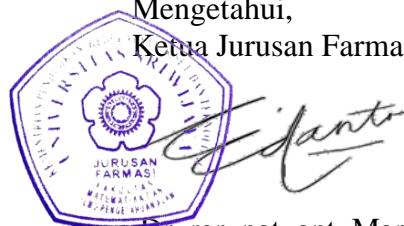
3. Dr. Salni, M.Si. (.....)

NIP. 196608231993031002

4. apt. Sternatami Liberitera, M.Farm. (.....)

NIP. 199403182022032018

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Fahdella Ghaniya
NIM : 08061381924118
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Indralaya, 26 Januari 2023

Penulis,



Fahdella Ghaniya

NIM. 08061381924118

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fahdella Ghaniya
NIM : 08061381924118
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreata*) pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* dengan Metode *Hot Plate*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 26 Januari 2023

Penulis,



Fahdella Ghaniya
NIM. 08061381924118

HALAMAN PERSEMPAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

“Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman dan berilmu di antaramu beberapa derajat. Dan Allah Maha Teliti terhadap apa yang kamu kerjakan”
(Q.S Al-Mujadalah: 11)

“Barangsiapa menjadikan mudah urusan orang lain, niscaya ALLAH akan memudahkan urusannya di dunia dan akhirat.” (HR. Muslim)

“Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(Q.S Al Baqarah : 286)

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW,
Papa dan Mama Serta sahabat almamater dan orang-
orang disekelilingku yang selalu memberikan semangat serta doa.**

Motto:

**Memulai dengan Penuh Keyakinan, Menjalankan dengan Penuh Keikhlasan,
Menyelesaikan dengan Penuh Kebahagiaan**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreata*) pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* dengan Metode *Hot Plate*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tuaku, yaitu Papa (Fakhrul) dan Mama (Indah Mulyana) yang selalu mendo’akan, memberikan kasih sayang, perhatian, dukungan material sehingga dapat menyelesaikan penelitian untuk skripsi ini sampai selesai.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si. dan ibu apt. Fitrya, M.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan lancar.

5. Bapak Dr. Salni, M.Si., Ibu apt. Annisa Amriani S., M.Farm., dan Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm., selaku dosen pembahas dan penguji atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu apt. Herlina, M.Kes. ; Ibu Dr. apt. Hj. Budi Untari, M.Si. ; Ibu apt. Fitrya, M.Si. ; Bapak apt. Shaum Shiyan, M.Sc. ; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. ; Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. .; Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si. ; Ibu apt. Vitri Agustriarini, M.Farm. ; Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. ; dan Ibu apt. Annisa Amriani S., M.Farm., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
7. Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si., sebagai dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan saran, semangat dan masukan selama perkuliahan.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian tanpa adanya hambatan.
9. Teman penelitianku M. Adam Rizky, Cindy Cenora, Nurnaili Choirunnisa, Wanda Noviandhani, Annisa Yuliana, Salsabil Anwari Dhiya Ulhaq yang selalu membantu dan menemani penelitian, Terimakasih untuk waktunya selama ini.
10. Teman seperjuangan Maysa Yulianti, Nazhifah Oktaviana, Nola Angelita, Putri Candra Resiana Dewi, Meisyah Wilanda Abimayasa, Hasuna Nurpalinri, Kak Eddelweis Chantika Putri yang sudah banyak direpotkan selama perkuliahan.
11. Kakak asuh Alma Azzahra yang sudah membantu dan membimbingku selama di farmasi.
12. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019 terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama 3,5 tahun ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT

penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 26 Januari 2023

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Fahdella Ghaniya".

Fahdella Ghaniya

NIM. 08061381924118

**Analgesic Activity Test of Semprawang Leaf Ethanol Extract (*Dillenia ochreata*)
in Wistar Male White Rats With Hot Plate Method**

Fahdella Ghaniya

08061381924118

ABSTRACT

The ethanol extract of *Dillenia ochreata* leaves contains secondary metabolites such as triterpenoids, steroids, phenolics and flavonoids which have potential as analgesics with the ability to inhibit prostaglandins as the main mediators of pain. The aims of this study to determine the best dose of the ethanol extract from *D. ochreata* leaves through the hot plate test, to determine the location of action of the ethanol extract from *D. ochreata* leaves through the formalin test and to determine the analgesic action of the ethanol extract from *D. ochreata* leaves through multiple receptors. Analgesic test by hot plate method uses 25 male *Wistar* rats which were divided into 5 treatment groups. The negative control group was given 1% Na CMC, the positive control group was given 4.5 mg/Kg BW diclofenac sodium, and the test group was given *D. ochreata* ethanol extract leaves at doses of 100, 200, and 400 mg/KgBW. While the formalin method and evaluation of the mechanism action of analgesics through 3 receptors each used 12 male white rats with 2 treatment groups. Research shows that the ethanol extract of *D. ochreata* leaves had significant analgesic action by ANOVA ($p<0.05$) when tested by hot plate and formalin method. The observation results of the hot plate test in the positive control group, the *D. ochreata* ethanol extract leaves test group at doses of 100, 200 and 400 mg/KgBW obtained the percentage of analgesic activity respectively 18.32%; 9.68%; 15.62%; and 24.85%. The dose of 400mg/KgBW is the best dose that can suppress neurogenic pain (46.92%) and inflammation (61.19%) in the formalin test caused by the mechanism of the opioid receptor. It can be concluded that *D. ochreata* leaves can contribute as an alternative drug for analgesics.

Keywords: *Dillenia ochreata*, analgesics, hot plate test, formalin test, receptors

Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreata*)

Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Dengan Metode Hot Plate

Fahdella Ghaniya

08061381924118

ABSTRAK

Ekstrak etanol daun *Dillenia ochreata* mengandung metabolit sekunder seperti triterpenoid, steroid, fenolik dan flavonoid yang berpotensi sebagai analgetik dengan kemampuan menghambat prostaglandin yang merupakan mediator utama timbulnya nyeri. Penelitian kali ini bertujuan untuk mengetahui dosis yang paling baik dari ekstrak etanol daun *D. ochreata* melalui uji *hot plate*, mengetahui lokasi kerja dari ekstrak etanol daun *D. ochreata* melalui uji formalin dan mengetahui kerja analgetik dari ekstrak etanol daun *D. ochreata* melalui sejumlah reseptor. Pengujian analgetik metode *hot plate* menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur *Wistar* yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif diberikan Na CMC 1%, Kelompok kontrol positif diberikan natrium diklofenak 4,5 mg/KgBB, dan kelompok uji diberikan ekstrak etanol daun *D. ochreata* dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB. Sedangkan metode formalin dan evaluasi kerja analgetik melalui 3 reseptor masing-masing menggunakan 12 ekor tikus putih jantan dengan 2 kelompok perlakuan. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *D. ochreata* memiliki aksi analgetik yang signifikan dengan ANOVA ($p<0,05$) ketika di uji dengan metode *hot plate* dan formalin. Hasil pengamatan uji *hot plate* pada kelompok kontrol positif, kelompok uji ekstrak etanol daun *D. ochreata* dosis 100, 200 dan 400 mg/KgBB didapatkan persen aktivitas analgetik masing-masing sebesar 18,32%; 9,63%; 15,62%; dan 24,85%. Dosis 400 mg/KgBB merupakan dosis terbaik yang dapat menekan nyeri neurogenik (46,92%) dan inflamasi (61,19%) pada uji formalin yang disebabkan oleh reseptor opioid. Dapat disimpulkan bahwa daun *D. ochreata* dapat berkontribusi sebagai salah satu obat alternatif untuk analgetik.

Kata kunci : *Dillenia ochreata*, analgetik, *hot plate test*, *formalin test*, reseptor

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRACT.....	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	4
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Nyeri.....	6
2.1.1 Nosiseptor.....	7
2.1.2 Mekanisme Nyeri.....	8
2.2 Analgetik.....	8
2.2.1 Analgetik Opioid.....	9
2.2.2.1 Natrium Diklofenak.....	11
2.2.2 Metode Uji Analgetik.....	12
2.2.3.1 Metode <i>Hot Plate</i>	12
2.2.3.2 Metode Formalin.....	13
2.2.3.2.1 Formalin.....	13
2.3 Evaluasi Kerja Analgetik Melalui Sejumlah Reseptor.....	14
2.3.1 Reseptor Muskarinik.....	14
2.3.1.1 Antagonis Reseptor Muskarinik.....	15
2.3.1.1.1 Atropin Sulfat.....	15
2.3.2 Reseptor Dopamin.....	16
2.3.2.1 Antagonis Reseptor Dopamin.....	16

2.3.2.1.1	Metoklopramid HCl.....	17
2.3.3	Reseptor Opioid.....	18
2.3.3.1	Antagonis Reseptor Opioid.....	19
2.3.3.1.1	Nalokson HCl.....	19
2.3.4	Senyawa Bahan Alam Sebagai Agen Analgetik.....	20
2.4	Uraian Tumbuhan Semprawang (<i>Dillenia ochreata</i>).....	22
2.4.1	Taksonomi dan Morfologi.....	22
2.4.2	Manfaat Tumbuhan Semprawang (<i>Dillenia ochreata</i>).....	23
2.4.3	Kandungan Kimia dan Aktivitas Biologis Tumbuhan Semprawang (<i>Dillenia ochreata</i>).....	24
2.5	Senyawa Bahan Alam Sebagai Agen Inflamasi.....	25
2.6	Ekstraksi.....	27
2.7	Hewan Percobaan.....	28
BAB III METODE PENELITIAN.....		29
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	29
3.2	Alat dan Bahan.....	29
3.2.1	Alat.....	29
3.2.2	Bahan.....	29
3.2.3	Hewan Uji.....	29
3.3	Prosedur Penelitian.....	30
3.3.1	Pengambilan Sampel.....	30
3.3.2	Preparasi Ekstrak Etanol Daun Semprawang (<i>Dillenia ochreata</i>).....	30
3.3.3	Rancangan Hewan Uji.....	31
3.3.3.1	Rancangan Hewan Uji <i>Hot Plate</i>	32
3.3.3.2	Rancangan Hewan Uji Formalin.....	32
3.3.3.3	Evaluasi Kerja Analgetik Melalui Sejumlah Reseptor.....	32
3.3.3.3.1	Reseptor Muskarinik.....	32
3.3.3.3.2	Reseptor Dopamin.....	32
3.3.3.3.3	Reseptor Opioid.....	33
3.3.4	Preparasi Bahan Uji.....	33
3.3.4.1	Preparasi Suspensi Na CMC 1%.....	33
3.3.4.2	Preparasi Suspensi Natrium Diklofenak.....	33
3.3.4.3	Preparasi Sediaan Uji Ekstrak Etanol Daun Semprawang.....	34
3.3.4.4	Preparasi Suspensi Metiklopramid HCl.....	34
3.3.5	Pengujian Analgetik.....	34
3.3.5.1	Metode <i>Hot Plate</i>	34
3.3.5.1	Formalin.....	35
3.3.6	Evaluasi Kerja Analgetik Melalui Sejumlah Reseptor.....	36
3.3.6.1	Reseptor Muskarinik.....	36
3.3.6.2	Reseptor Dopamin.....	36

3.3.6.3 Reseptor Opioid.....	36
3.3.7 Analisis Data.....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1 Ekstraksi Daun Semprawang (<i>Dillenia ochreata</i>).....	38
4.2 Aktivitas Analgetik.....	39
4.2.1 Metode <i>Hot Plate</i>	39
4.2.2 Metode Formalin.....	43
4.3 Evaluasi Kerja Analgetik Melalui Sejumlah Reseptor.....	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN.....	60
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	101

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.	Struktur Natrium Diklofenak.....
Gambar 2.	Struktur Formalin.....
Gambar 3.	Struktur Atropin Sulfat.....
Gambar 4.	Struktur Metoklopramid HCl.....
Gambar 5.	Struktur Nalokson HCl.....
Gambar 6.	Foto Tumbuhan Semprawang (<i>Dillenia ochreata</i>)
Gambar 7.	Grafik Rata-rata Waktu Latensi.....
Gambar 8.	Persen Aktivitas Analgetik Tiap Kelompok.....

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.	32
Kelompok Hewan dengan Metode <i>Hot Plate</i>	32
Tabel 2.	33
Kelompok Hewan dengan Metode Formalin.....	33
Tabel 3.	33
Kelompok Hewan Uji Reseptor Muskarinik.....	33
Tabel 4.	34
Kelompok Hewan Uji Reseptor Dopamin.....	34
Tabel 5.	34
Kelompok Hewan Uji Reseptor Opioid.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum.....	60
Lampiran 2.	Skema Preparasi Ekstrak Etanol Daun Semprawang.....	61
Lampiran 3.	Skema Uji Analgetik Metode <i>Hot Plate</i>	62
Lampiran 4.	Skema Uji Analgetik Metode Formalin.....	63
Lampiran 5.	Skema Evaluasi Kerja Analgetik Melalui Reseptor Muskarinik.....	64
Lampiran 6.	Skema Evaluasi Kerja Analgetik Melalui Reseptor Dopamin..	65
Lampiran 7.	Skema Evaluasi Kerja Analgetik Melalui Reseptor Opioid....	66
Lampiran 8.	Perhitungan Dosis Natrium Diklofenak.....	67
Lampiran 9.	Perhitungan Dosis Metoklopramid HCl.....	69
Lampiran 10.	Perhitungan Rancangan Hewan Uji.....	71
Lampiran 11.	Perhitungan Preparasi Sediaan Ekstrak Etanol Daun Semprawang.....	72
Lampiran 12.	Perhitungan Dosis Atropin Sulfat.....	74
Lampiran 13.	Perhitungan Dosis Nalokson HCl.....	75
Lampiran 14.	Perhitungan Rendemen Ekstrak.....	76
Lampiran 15.	Perhitungan Persen Aktivitas Analgetik Metode <i>Hot Plate</i>	77
Lampiran 16.	Perhitungan Persen Daya Analgetik Metode Formalin.....	79
Lampiran 17.	Analisis Statistik Pengujian Analgetik.....	80
Lampiran 18.	Sertifikat Hewan Uji.....	97
Lampiran 19.	Sertifikat Persetujuan Etik.....	98
Lampiran 20.	<i>Certificate of Analysis (COA)</i> Natrium Diklofenak.....	99
Lampiran 21.	Dokumentasi Penelitian.....	100

DAFTAR SINGKATAN

EEDS	: Ekstrak Etanol Daun Semprawang
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
CTZ	: <i>Chemoreceptor Trigger Zone</i>
HCl	: Hidroklorida
NF-kB	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
M	: Meter
Dpl	: Di atas Permukaan Laut
Cm	: <i>Cetimeter</i>
Mm	: Milimeter
G	: Gram
ml	: Mililiter
mg	: Miligram
Kg	: Kilogram
SPSS®	: <i>Statistical Program for Social Science</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Varians</i>
TNF-α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
INFγ	: Interferon-gamma
IL-6	: Interleukin-6
IL-12	: Interleukin-12
Sig	: Signifikansi
N	: Normalitas
IL-1β	: Interleukin-1 beta

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan masalah yang sangat besar secara global. Perkiraan menunjukkan bahwa 20% orang dewasa menderita nyeri secara global dan 10% baru didiagnosis dengan nyeri kronis setiap tahun. Empat penyebab nyeri terbesar adalah kanker, osteoporosis dan artritis reumatoid, operasi dan cedera, dan masalah tulang belakang, membuat etiologi nyeri menjadi masalah transdisipliner yang kompleks (McGee dan Goldberg, 2011).

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang membuat penderitanya tidak nyaman, berkaitan dengan ancaman timbulnya kerusakan jaringan, seperti peradangan (rema dan encok), infeksi jasad renik atau kejang otot. (Prambudi, 2020). Agen pelepasan mediator nyeri, antara lain histamin, bradikidin, leukotrien dan prostaglandin dipicu oleh adanya rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (Tjay dan Rahardja, 2002).

Obat yang paling luas digunakan untuk pengobatan nyeri adalah *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Obat-obatan golongan opioid umumnya dikombinasikan dengan NSAID untuk menghilangkan nyeri kronis (Lukman dan Harjanto, 2007). NSAIDs yang digunakan dalam jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan efek samping pada berbagai organ tubuh seperti saluran cerna, jantung dan ginjal (Katzung, 2011). Sementara penggunaan analgetik opioid dapat

menyebabkan ketergantungan (Wilmana dan Gunawan, 2012). Oleh sebab itu diperlukan suatu bahan obat yang relatif aman untuk pengobatan penghilang rasa nyeri (analgetik) terutama dari bahan herbal.

Salah satu tumbuhan obat yang telah digunakan masyarakat secara tradisional adalah tumbuhan *D. ochreata*. Tumbuhan ini khususnya terdapat di daerah Musi Banyuasin, Sumatera Selatan telah digunakan dalam pengobatan kudis (Yustian dkk., 2012). Informasi ilmiah *D. ochreata* masih sangat terbatas baik kandungan kimianya maupun aktivitas biologisnya. Muharni *et al.* (2017) melaporkan analisis fitokimia ekstrak etanol *D. ochreata* positif mengandung senyawa golongan triterpenoid, fenolik serta steroid terkandung dalam esktrak etanol daun *D. ochreata* dan ekstrak etanol total daun *D. ochreata* mengandung flavonoid sebesar 11,65% (Sobri dkk., 2021).

Ekstrak daun *D. ochreata* mengandung asam sentulat (Dasuni *et al.*, 2021) dan 3β -glukopiranosil-lup-20(29)-en-28 oat (Chandra *et al.*, 2021) yang aktif sebagai antibakteri dengan nilai KHM terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus* masing - masing $60\mu\text{g}/\text{ml}$ dan $120\mu\text{g}/\text{ml}$ untuk asam sentulat $15\mu\text{g}/\text{ml}$ dan $60\mu\text{g}/\text{ml}$ untuk 3β -glukopiranosil-lup-20(29)-en-28 oat. Senyawa triterpenoid berpotensi sebagai antibakteri berperan dalam penyembuhan luka bakar dengan cara merusak permeabilitas dinding sel bakteri dan mencegah terjadinya infeksi pada luka sehingga kesembuhan luka dapat dipercepat. Proses penyembuhan luka bakar melewati proses inflamasi karena berperan melawan infeksi pada awal terjadinya luka serta memulai fase proliferasi (Gutner, 2007).

Triterpenoid yang berkhasiat sebagai antiinflamasi bekerja dengan cara menghambat produksi prostaglandin E2 (PGE2) sehingga menghasilkan efek analgetik, anti-piretik, dan anti-inflamasi melalui stimulasi jalur siklookksigenase-2 (COX-2) (Jalil *et al.*, 2015). Asam sentulat bermanfaat untuk pengobatan penyakit inflamasi dengan menekan sitokin proinflamasi termasuk TNF- α , INF γ , IL-6, dan IL-12 (Itoh *et al.*, 2018). Menurut Yeshwante *et al.* (2011) aktivitas analgetik ekstrak dikaitkan dengan potensinya memodulasi pelepasan mediator inflamasi yang bertanggung jawab atas nyeri. Sejauh ini belum ditemukan informasi aktivitas analgetik dari ekstrak daun *D. ochreata*.

Kandungan steroid didalam daun *D. ochreata* memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgetik sehingga dapat mengurangi rasa sakit sedangkan triterpenoid dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Chaudhari dan Mengi, 2006). Hal ini diperkuat dengan penelitian Mukafi *et al.* (2022) yang menyatakan bahwa Ekstrak daun etanol daun *D. ochreata* yang dibuat sediaan salep berpengaruh terhadap penyembuhan luka bakar derajat 2 pada tikus putih jantan galur *Wistar*.

Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan pengujian aktivitas analgetik ekstrak daun *D. ochreata* sebagai kandidat untuk obat alternatif antinyeri. Hal tersebut dijadikan alasan peneliti untuk melakukan studi *in vivo* menggunakan metode *hot plate test* dan *formalin test* serta menentukan kerja ekstrak etanol daun *D. ochreata* melalui sejumlah reseptor.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah dosis yang paling baik dari ekstrak etanol daun semprawang (*Dillenia ochreata*) yang diperoleh dari uji *hot plate* sebagai agen analgetik?
2. Bagaimana lokasi kerja ekstrak etanol daun semprawang (*Dillenia ochreata*) sebagai agen analgetik pada uji formalin?
3. Bagaimana kerja ekstrak daun semprawang (*Dillenia ochreata*) dalam menghasilkan efek analgetik pada berbagai reseptor?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui dosis yang paling baik dari ekstrak etanol daun semprawang (*Dillenia ochreata*) pada uji aktivitas analgetik melalui uji *hot plate*.
2. Mengetahui lokasi kerja ekstrak etanol daun semprawang (*Dillenia ochreata*) sebagai agen analgetik pada uji formalin?
3. Mengetahui kerja analgetik ekstrak etanol daun semprawang (*Dillenia ochreata*) sebagai analgetik melalui sejumlah reseptor.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan untuk menambah dan memperkuat informasi ilmiah terhadap aktivitas biologis daun semprawang sebagai analgetik sehingga dapat diteliti lebih lanjut dan menjadi acuan dalam terapi farmakologis dan dibuat suatu sediaan farmasi yang bisa menjadi salah satu alternatif dari pengobatan untuk pereda nyeri.

DAFTAR PUSTAKA

- Adedapo A. A. and 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.
- Afify, E. A., Alkreathy, H. M., All, A. S., Alfaifi, H. A., and Khan, L. M. 2017, Characterization of the Antinociceptive Mechanisms of Khat Extract (*Catha edulis*) in Mice, *Frontiers in Neurology*, **8(69)**:1-12.
- Andayani, D., Suprihartini, E., & Astuti, M. 2018, Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Krokot (*Portulaca oleracea*, L.) pada Udema Tikus yang di Induksi Karagenin. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, **3(1)**: 43-49.
- Anikasari, E., Istiqomah, N., Amalia, M. 2022, Efektivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*), *Jurnal Pharma Bhakta*, **2(1)**:36-43.
- Anggreini, Y., Hendrad, E., Purwanti, T. 2012, Karakteristik Sediaan dari Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basic Gel Carbomer 940, *Pharma Scientia*, **1(1)**:1-2.
- Az-Zahra, F. R., Widayarsi N. L., Saputry, R., Nugroho G. D., Sunarto, Pribadi, T., Setyawan, A. D. 2021, Review: Traditional knowledge of the Dayak Tribe (Borneo) in the use of medicinal plants, *Biodiversitas* **22(10)**:4633-4647.
- BPOM. 2014, *Informatorium Badan Pemeriksa Obat dan Makanan*. edisi 20, Badan Pengawas Obat dan Makanan, hal. 378.
- Barman, S., Barman, B. K., and Roy, M. N. 2018, Preparation, characterization and binding behaviors of host-guest inclusion complexes of metoclopramide hydrochloride with α - and β -cyclodextrin molecules, *Journal of Molecular Structure*, **1155**:503-512.
- Bredo, R. M. 2011, Anatomy of the Liver In Wistar Rat (*Rattus norvegicus*), *The International Journal of Morphology*, **56(8)**:77-85.
- Cahyaningsih, N. K., Satriawati, D. A., Wicaksana, I. G. P. A. P., Yulita, S., Sukarmen, N. F, Astuti, N. K. W., Putra, A. A. G. R. 2019, Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Jeruk Limau (*Citrus amblycarpa* (Haskk.) Ocshe) pada Mencit Jantan Galur Balb/C dengan Metode Hot Plate, *Jurnal Farmasi Udayana*, **8(1)**:36-43.

- Candra, Putra, S. A., Muharni, And Yohandini, H. 2021, *Isolasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Metabolit Sekunder Dari Fraksi N-Heksana Daun Semprawang (Dillenia Alata)*, Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Chang, H. Y., Sheu, M. J., Yang, C. H., Lu, T. C., Chang, Y. S., Peng, W. H., Huang, S. S., and Huang, G. J. 2011, Analgesic effects and the mechanisms of anti-inflammation of hispolon in mice, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2011**:478246.
- Chaudhari, M., and Mengi, S. 2006, Evaluation of phytoconstituents of Terminalia arjuna for wound healing activity in rats, *Phytotherapy Research*, **20(9)**:799–805.
- Chindo, B., Anuka, J., Isaac, E., Ahmadu, A., Tarfa, F., & Gamaniel, K. 2010, Saponins are involved in the analgesic and anti-inflammatory properties of *Ficus platyphylla* stem bark, *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, **4(2)**:415–423.
- Darmansjah, I, Gan, S. 2001, *Farmakologi dan Terapi*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, Indonesia, pp : 48-49.
- Dasuni, D., Muharni, M., dan Ferlinahayati, F. 2021, *isolasi dan uji aktivitas antibakteri senyawa metabolit sekunder dari fraksi etil asetat daun semprawang (Dillenia alata)*, Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Dehghani, A., Montazeri, K, Masjedi, A, Karbasi, N, Ashrafi, L, Saeedian, B. 2011, local application of lidocaine during scleral buckling under general anesthesia, *Journal of ophthalmic & vision research*, **6(3)**:177.
- Depkes RI. 1995, *Materi Medika Indonesia*, Jilid VI, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Deraniyagala, S. A, Ratnasooriya, W. D., and Wijesekara, P. S. 2014, Antinociceptive activity of aqueous fruit extract of *Dillenia retusa* T. in rats, *IJAPBC*, **3(2)**:371-377.
- Deshmukh, A. S., Morankar, P. G., Kumbhare, M. R. 2014, Riview on analgesic activity and determination methods, *Pharmtechmedica*, **3(1)**:425-428.

- Denizbayi, A., Zpolat, I., Onur, O. E., 2019, Opioid Antagonistlerinin Klinik Önemi ve Uygulama Yolları, *Anatolian Journal Emerg Media*, **2(1)**:34-38.
- Dewatisari, Whika F. D., Rumiyanti, L., dan Rakhmawati, I., 2018, Rendemen dan Skrining Fitokimia pada Ekstrak Daun *Sansevieria* sp., *Jurnal Penelitian Pertanian Terapan*, **17(3)**: 197-202.
- Dighe, S. B., Kuchekar, B. S. and Wankhede, S. B. 2016, Analgesic and anti-inflammatory activity of β -sitosterol isolated from leaves of *Oxalis corniculata*, *International Journal of Pharmacy Res*, **6(3)**:109-113.
- Domer, F. R. 1971, *Animal Experiment In Pharmacological Analysis*, Charles Thomas Publisher, Springfield.
- Fathia, S., Muharni, dan Fitrya. 2021, *Isolasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Metabolit Sekunder Dari Fraksi Etilasetat Kulit Batang Semprawang (Dillenia Alata)*, Skripsi, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Federer, W. 1991, *Statistics and Society: Data Collection and Interpretation*, Second Edition, Marcel Dekker, New York.
- Friedman, J. D., and Buono, F. A. D. 2001, Opioid Antagonists in the Treatment of Opioid-Induced Constipation and Pruritus, *The Annals of Pharmacotherapy*, **35**:85-91.
- Gunawan, Sulistia Gan. 2007, *Farmakologi dan Terapi edisi 5*, Farmakologi FK-UI, Jakarta, Indonesia.
- Gunanda, F. P., Muharni, M., & Julinar, J. 2021, *Isolasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Betulinaldehid Dari Ekstrak n-Heksana Kulit Batang Semprawang (Dillenia Alata)*, Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Gutner, G. C. 2007, Wound Healing, Normal and Abnormal, In *Grabb and Smith's Plastic Surgery 6th edition*, Elseviers, Philadelphia.
- Hamidah, M., Moektiwardoyo, M., Abdassah, M. 2019, Review Artikel: Senyawa Aktif Antiinflamasi Daun Jawer Kotok (*Plectranthus Scutellarioides* (L.) R.Br), *Farmaka*, **17(1)**:89-96.
- Handayani, P. A., dan Heti N. 2015, Ekstraksi Minyak Atsiri Daun Zodia (*Evodia suaveolens*) Dengan Metode Maserasi dan Distilasi Air, *Jurnal Bahan Alam Terbarukan*, **4(1)**:1- 7.

- Hanifah, W., Isa, M., dan Armansyah. 2017, Potensi infusa batang sernai (*wedelia biflora*) sebagai analgesik pada mencit (*mus musculus*), *JIMVET*, **1(4)**:729-735.
- Hasim, Arifin, Y. Y., Andrianto, D. & Faridah, D. N. 2019, Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi, *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, **8(3)**, 86–93.
- Hoogland, R. D. 1952, A revision of The Genus *Dillenia*. Blumea: Biodiversity, *Evolution and Biogeography of Plant*, **7(1)**:1–145.
- Islam, M. A., Saiffuzaman, M., Ahmed, F., Rahman, M. M., Sultana, N. A., and Naher, K. 2012, Antinociceptive of methanolic extract of *Acanthus ilifolius* linn. Leaves, *Turky Journal Pharmaceutical Sciences*, **9(1)**: 51-60.
- Istantoro, Y. H. & Gan, V. H. S. 2016, *Farmakologi dan terapi*, edisi 6, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Itoh, T., Katsurayama, K., Efdi, M., Ninomiya, M., and Koketsu, M. 2018, Sentulic acid isolated from *Sandoricum koetjape* Merr attenuates lipopolysaccharide and interferon gamma co-stimulated nitric oxide, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, **28**:3496–3501.
- Jalil, J., Sabandar, C. W., Ahmat, N., Jamal, J. A., Jantan, I., Aladdin, N. A., and Sahidin, I. 2015. Inhibitory effect of triterpenoids from *Dillenia serrata* (Dilleniaceae) on prostaglandin E2 production and quantitative HPLC analysis of its koetjapic acid and betulinic acid contents, *Molecules*, **20(2)**:3206-3220.
- Khatri, R. S., Ahmad, M., Pal, G., and Ashwlayan, V. D. 2013, Evaluation of antinociceptive activity of *Ajuga bracteosa* wall ex benth, , *International Journal of Green Pharmacy*, **7(1)**:73-76.
- Katzung, B.G. 2011. *Farmakologi Dasar & Klinik*, Edisi 10, Diterjemahkan oleh Aryandhito Widhi N, Leo Rendy, Linda Dwijayantri, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia, 638.
- Katzung, B. G. 2012, Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. dan Trevor, A. J. 2014, *Farmakologi Dasar & Klinik*, Vol.2, Edisi 12, Editor Bahasa Indonesia Ricky Soeharsono., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

- Keswara, Y. D., dan Handayani, S. R. 2019, Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Inggu (*Ruta angustifolia* [L.] Pers) Pada Tikus Putih Jantan, *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, **1**(2): 57-69.
- Kumar, V., Prasher, I. B., Raghuwanshi, S. 2018, *Dillenia indica*: anethno-medical plant with high values in pharmaceutical industry, *IJARSE*, **7**(3):441-450.
- Laurence, D. R., and Bacharach, A. L. 1964, *Evaluation of drug activities: pharmacometrics*, 1 th ed, Academic Press, London.
- Maia, J. L., Lima, R., David, J. P., David, J. M., Santos, F. A., dan Rao V. S. 2006, Oleanic Acid a Pentacyclic Triterpene Attenuate the Mustard Oil-Induced Colonic Nociception in Mice, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **29**(1): 82-85.
- Marsaid, N. D., dan Rimbaga, Y. A. 2017, Efektifitas Pemberian Ekstrak Kunyit Asam Terhadap Penurunan Dismenore Pada Remaja Putri Di Desa Tambang Kecamatan Pudak Kabupaten Ponorogo, *Global Health Science*, **2**(2):122-125.
- Muharni, Fitriya, dan Farida, S. 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Tanaman Obat suku Musi di Kabupaten Musi Banyuasin, Sumatera Selatan, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **7**(2):127-135.
- Muhit, Md. A., Tareq S. M., Basak, D., Islam, M. S. and Apu, A. S. 2010, Isolation and Identification of compounds from the Leaf Extract of *Dillenia indica* Linn.,Bangladesh, *Pharmaceutical Journal*, **13**(1):49-53.
- McGee, S. J., dan Goldberg D. S. 2011, Pain as a Global Public Health Priority, *BMC Public Health*, **11**(770):1-5.
- Mukafi, A., Muharni, And Amriani, Annisa. 2022, *Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Ekstrak Etanol Daun Semprawang (Dillenia ochreata) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar*, Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Ngulde, S. I., Sandabe, U. K., Barkindo, A. A., Tijjani, M. B., and Hussaini, I. M. 2013 Antinociceptive and Anti-inflammatory Activities of the Ethanol Extract of *Carissa edulis* Vahl. Root Bark in Rats and Mice, *International Journal Modern Biology Media.*, **4**(2):85-95.

- Neto, V. A., Bomfim, R. R., Oliviera, V. O. B., Passos, A. M. P. R., Oliveira, J. P. R., Lima, C. A., Mendes, S. S., Estevam, C. S., and Thomazzi, S. M. 2010, Therapeutic benefits of *Sideroxylon obtusifolium* (Humb. Ex Roem. & Schult.) T.D. Penn., Sapotaceae, in experimental models of pain and inflammation, *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, **20(6)**: 933-938.
- Octavian, I. P. Y. 2022, Review: Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia Tirucalli L.*), *Humantech : Jurnal Ilmiah Multidisplin Indonesia*, **1(7)**:902-908.
- Prambudi, H. 2020, Uji Analgetik Infus Daun Jambu Biji Berdaging Merah pada Mencit Jantan dengan Metode Rangsangan Kimia, *Health Information Jurnal Penelitian*, **12(1)**:76-85.
- Parveen, Z., Deng, Y., Saeed, M. K., Dai, R., Ahamad, W., Yu, Y. H. 2007, Antiinflammatory and analgesic activities of *Thesium chinense* Turcz extracts and its major flavonoids, kaempferol and kaempferol-3-O-glucoside, *Yakugaku Zasshi*, **127(8)**:1275-1279.
- Patel, N. B. 2009, *Physiology of Pain*, Guide to Pain Management in Low Resource Settings, International Association for the Study of Pain (IASP), washington, USA.
- Pathan, H., and Williams, J. 2012, Basic opioid pharmacology: an update, *British Journal of Pain*, **6(1)**:11–16.
- Price, S. A., Wilson LM. 2015, *Patofisiologi*. In: *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. edisi 6. hal. 1064–84.
- Putri, R., dan Anggraini, D. I. 2022, Uji Potensi Antikolesterol Ekstrak Etanol Kulit Mentimun (*Cucumis Sativus L.*), *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis (JFSP)*, **8(1)**:90-100.
- Rahman, S. M., Muhamni, & Yohandini, H. 2021, *Isolasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Metabolit Sekunder dari Fraksi Etil Asetat Kulit Batang Semprawang (Dillenia alata)*, Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya.
- Rahmatisa, D., Rasman, M., Saleh, S. C. 2019, Komplikasi Mual Muntah Pascaoperasi Bedah Saraf, *JNI*, **8(1)**:72–82.

- Ramadhani, N. & Sumiwi, S. A. 2015, Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga berasal dari Flavonoid, *Farmaka*, **14** (2):111–123.
- Rang , H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Bunga, R. J., & Henderson, G. 2016, *Rang dan Dale's Farmakologi*, edisi ke- 8, Churchill Livingstone, London.
- Sabandar, C. W., Jalil, J., Ahmat, N., Aladdin, N.A., and Kamaruddin, H. S. 2020, Antioxidant activity and inhibition of xanthine oxidase bark songi (*Dillenia serrata* Thunb., *Jurnal Farmasi Galenika*, **6**(1):151-159.
- Sadock, B. J., Saddock, V. A. 2007, *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry : Behavior Sciences/ Clinical Psychiatric*, 10th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Salminen, A. M., Lehtonen, T., Suuronen, K., Kaarniranta, Huuskonen. 2008, Natural inhibitors of NF-B and signaling with antiinflammatory and anticancer potential, *CMLS*, **65**(19):2979-99.
- Saragih, D. E., dan Arsita, E. V. 2019, Kandungan fitokimia *Zanthoxylum acanthopodium* dan potensinya sebagai tanaman obat di wilayah Toba Samosir dan Tapanuli Utara, Sumatera Utara, *PROS SEM NAS MASY BIODIV INDON*, **5**(1):71-76.
- Sari, N., Ahmad, I, and Rijai, L. 2015, Aktivitas analgesic ekstrak daun jarum tujuh bilah (*Pereskia Bleo* K) pada mencit jantan (*Mus musculus*), *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **1**(2):40-44.
- Sarker, Z. L., Alexander, G. 2006, *Natural Product Isolation* 2nd Humana Press Inc, Totowa, NJ.
- Sartika, D., Aria, M., dan Susandra, M. 2019, Uji efek analgetik ekstrak etanol buah cabai merah (*capsicumannuum* l.) terhadap mencit putih jantan, *SCIENTIA Jurnal Farmasi Kesehatan*, **9**(1):36-43.
- Satyanegara. 2014, *Ilmu Bedah Saraf*, Edisi ke-5, Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Sengupta, P. 2013, The laboratory rat: Relating its age with human's, *International Journal of Preventive Medicine*, **4**(6):624–630.
- Sobri, M., dan Muharni. 2022, *Uji aktivitas antioksidan dan antikolesterol daun semprawang (dillenia ochreata)* , Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya.

- Silbernagl, Lang, 2000, *Pain in Color Atlas of Pathophysiology*, Thieme New York.
- Sinda, T. I., Kati, R. K., Pangemanan, D. M., Sekeon, S. A., S. 2018, Mixed Pain, *Jurnal Sinaps*, **1(3)**:59-69.
- Sullivan, L. C., Chavera, T. A., Gao, X., Pando, M. M., Berg, K. A., 2017, Regulation of d opioid receptor-mediated signaling and antinociception in peripheral sensory neurons by arachidonic acid-dependent 12/15-lipoxygenase metabolites, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **362(1)**:200–209.
- Sunarsih, E. S. D., Palupi, dan Hapsari. 2011, Pengaruh Praperlakuan Jus Kubis Bunga (*Brassia oleracea* L. var. *botrytis* L.) Terhadap Aktivitas Diklofenak Dalam Terapi Inflamasi, *Majalah Obat Tradisional*, **16(1)**:7-13.
- Suryani S., Wahyuni, W., & Benny, F. 2015, Uji Efek Antiinflamasi secara In Vivo Nanopartikel Kurkumin yang Diformulasikan menggunakan Metode Reinforcement Gelasi Ionik. *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains dan Kesehatan*, **1(1)**:20-24.
- Sweetman, S. C. 2015, *Martindale: The Complete Drug Reference, 36th Edition*, Pharmaceutical Press, London.
- Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A., Drozd. M. 2013, Assessment of pain: types, mechanism and treatment, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, **1**:2-7.
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K. 2002, *Obat-Obat Penting*, Edisi ke 5, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Tjay, H. T., dan Rahardjo, K. 2015, *Obat-Obat Penting*, Edisi VII, PT.Gramedia, Jakarta.
- Tjay, T. H & Rahardja, K. 2007, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Sampingnya*, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Veriony, L., Sudarsono, Nugroho A. E. 2011, Aktivitas antiinflamasi rebusan kulit batang jambu mete (*Anacardium Occidentale* L.) pada udema kaki tikus terinduksi karagenin, *Majalah Obat Tradisional*, **16(3)**:145–152.
- Wicaksono, A. J., Yuniarti, N., Pramono, S. 2015, Pengaruh pemberian kombinasi minyak atsiri rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dan

- kurkuminoidnya terhadap efek analgetik pada mencit, *Traditional medicine Journal*, **20(1)**:16-23.
- Wilmana, P. F., dan Gunawan, S. G. 2012, Analgesik-antipireti, analgesik, antiinflamasi non steroid dan obat gangguan sendi lainnya, *Farmakologi dan Terapi Edisi V*, Departemen Farmakologi dan terapeutik FK UI, Jakarta, Indonesia.
- Wojta, K. M., Krzyzanowski, D. M. 2016, Correlates of Abusing and Misusing over-the-Counter Pain Relievers among Adult Population of Wrocław (Poland), *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **25(2)**:349–60.
- Yazan, L. S., and Armania, N. 2014, Dillenia species: a review of the traditional uses, active constituents and pharmacological properties from pre-clinical studies, *Pharmaceutical Biology*, **52(7)**:890–897.
- Yeshwante, S. B., Juvekar, A. R., Nagmoti, D. M., Wankhede, S. S., Shah, A. S., Pimprikar, R. B., Saindane, D. S. 2009, Anti-inflammatory activity of methanolic extracts of *Dillenia indica* L. Leaves, *Journal of Young Pharmacists*, **1(1)**:63-66.
- Yeshwante, S. B., Juvekar, A. R., Nagmoti, D. M., Wankhede, S. 2011, In vivo analgesic activity of methanolic extract of *Dillenia indica* (L) leaves, *Pharmacologyonline*, **3**:1084-1096.
- Yilmaz, B., Asci, A., dan Palabiyik, S. S. 2011, HPLC Method for Determination of Diclofenac in Human Plasma and its Application to a Pharmacokinetic Study in Turkey, *Journal Of Chromatographic Science*, **49(6)**:422-7.
- Yustian, A. M., Zulaicha, Muharni, Sri, K. 2012, Riset khusus eksplorasi pengetahuan lokal etnomedisin dan tanaman obat di Indonesia berbasis komunitas wilayah Musi II, Universitas Sriwijaya.
- Zuniga, J. R., Philips, C. I., Sbugars, D., Lyon, J. A., Peroutka, S. J., Swarbrick, J., and Bon, C. 2004, Analgesic safety and efficacy of diclofenac sodium softgels pn postoperative third molar extraction pain, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* , **62**:806-81