



**UJI EFEK ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN AFRIKA  
(*Gymnanthemum amygdalinum*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN DENGAN  
METODE GELIAT YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT**

**Skripsi  
Untuk Melengkapi Syarat-syarat guna Memperoleh Gelar  
Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:  
MONICA INDAH UTAMI  
1504015238**

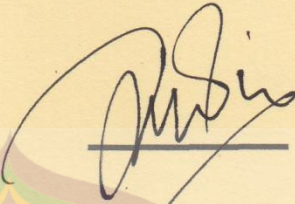




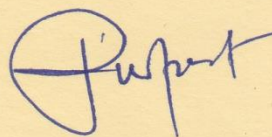


**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2022**

Skripsi dengan Judul

**UJI EFEK ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN AFRIKA  
(*Gymnanthemum amygdalinum*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN DENGAN  
METODE GELIAT YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh  
**Monica Indah Utami, NIM 1504015238**

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>23/9/22</u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Elly Wardani, M.Farm.</b>		<u>01-09-2022</u>
<u>Penguji II</u> <b>Maharadingga, M.Si.</b>		<u>28-08-2022</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si.</b>		<u>08-09-2022</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>apt. Era Rahmi, M.Si.</b>		<u>06-09-2022</u>
Mengetahui:		
Ketua Progam Studi <b>Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.</b>		<u>9/9/2022</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **10 Agustus 2022**

## ABSTRAK

### UJI EFEK ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN AFRIKA (*Gymnanthemum amygdalinum*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN DENGAN METODE GELIAT YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT

Monica Indah Utami  
1504015238

Nyeri merupakan persepsi sensorik mengganggu yang dapat ditangani dengan analgesika. Daun afrika (*Gymnanthemum amygdalinum*) mengandung senyawa flavonoid yang mempunyai efek analgesik. Tujuan penelitian ini untuk menentukan aktivitas analgesika ekstrak etanol 70% daun afrika dengan metode *writhing test* untuk menguji aktivitas analgesika perifer dan menentukan dosis efektifnya. Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif yang diberi Na CMC, kelompok uji yang diberi ekstrak etanol 70% daun afrika dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB serta kelompok pembanding yang diberi asetosal. Analisis data dilakukan dengan ANOVA dan dilanjutkan dengan LSD Pada taraf kepercayaan 95% ( $p \leq 0,05$ ). Pada metode *Writhing Test* tikus diinduksi nyeri dengan asam asetat 0,6%(v/v) dan parameter yang diamati adalah total geliat tikus selama pengamatan. Hasil menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif, dan juga kelompok perlakuan uji ekstrak etanol 70% daun afrika dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB dengan nilai signifikansi 0,000 ( $<0,05$ ) yang menandakan bahwa sesuai hipotesis yaitu menolak  $H_0$  dan menerima  $H_1$  yang berarti berbeda signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif dan kelompok perlakuan dengan ekstrak. Ekstrak etanol 70% daun afrika dosis 400 mg/kg BB menunjukkan persentase proteksi dan efektivitas yang paling optimal mendekati kelompok kontrol positif dengan proteksi geliat sebesar 61,19 % dan efektivitas geliat sebesar 81,79 %. Ekstrak etanol 70% daun afrika dosis 100 mg/kg BB menunjukkan persentase proteksi geliat sebesar 25,05% dan efektivitas analgesik sebesar 33,48% dan ekstrak etanol 70% daun afrika dosis 200 mg/kg BB menunjukkan persentase proteksi geliat sebesar 31,43% dan efektivitas analgesik sebesar 42,01%.

**Kata kunci:** Daun Afrika, *Gymnanthemum amygdalinum*, Analgesik, *Writhing Test*.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrohim*

lhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **“UJI EFEK ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN AFRIKA (*Gymnanthemum amygdalinum*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN DENGAN METODE GELIAT YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. Selaku dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA serta sekaligus pembimbing I yang telah banyak membantu penulis, memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, saran dan arahan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Bapak.Dr. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. Selaku wakil Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. Selaku Ketua Program Studi Farmasi dan Sains UHAMKA
4. Ibu apt. Era Rahmi,M.Si. Selaku pembimbing II yang telah banyak membantu penulis, memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, saran dan arahan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini dan telah banyak membantu dalam penelitian.
6. Kedua orang tua penulis bapak Karsono dan ibu Kasirah tersayang, kedua mertua penulis bapak Budiyo dan ibu Tri Tutiati tersayang, suami penulis Serka Far. Setio Putro Nugroho, Amd.Far. Tercinta, yang tidak pernah lelah memberikan doa dan dorongan semangatnya kepada penulis baik moril maupun materi. Serta buah hati tersayang tercinta Feisya Zishyaxeeena Nugroho, adik penulis Melsa Septiani Widianingsih dan Mazin Nahdan Muwaffaq yang penulis sayangi, keluarga dan kerabat dekat yang banyak memeberikan do'a dan dorongan semangatnya kepada penulis.
7. Tim penelitian saya yang luar biasa Mega Fitria, Siti Lilis NM, Tedi Dwi Febriana.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak keurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Juli 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm.
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>5</b>
A. Kerangka Teori	5
1. Daun Afika	5
2. Simplisia dan Ekstraksi	7
3. Hewan Uji	8
4. Nyeri	9
5. Analgesik	11
6. Asetosal	12
7. Asam Asetat Glisial ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )	13
9. Metode <i>Writhing Test</i>	14
B. Kerangka Berfikir	14
C. Hipotesis	15
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>16</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
1. Tempat Penelitian	16
2. Waktu Penelitian	16
B. Pola Penelitian	16
C. Alat dan Bahan Penelitian	16
1. Alat Penelitian	16
2. Bahan Penelitian	17
D. Prosedur Penelitian	17
1. Determinasi Tanaman	17
2. Pembuatan Serbuk Simplisia Daun Afrika	17
3. Pembuatan Ekstraksi Daun Afrika	17
4. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	18
5. Penapisan Fitokimia	19
6. Penetapan Kadar Flavonoid	20
7. Perhitungan dan Penetapan Dosis	21
8. Pembuatan Sediaan Bahan Uji	22
9. Persiapan Hewan Uji	23
10. Pengukuran Parameter	26
11. Analisis Data	27
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>28</b>
A. Hasil Determinasi Simplisia	28

B. Hasil Ekstraksi	28
C. Pemeriksaan Mutu Ekstrak Daun Afrika	29
1. Organoleptik	29
2. Hasil Rendemen, Susut Pengeringan, dan Kadar Abu Daun Afrika	30
D. Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Afrika	31
E. Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 70% Daun Afrika	33
1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	33
2. Penentuan <i>Operating Time</i>	33
3. Pembuatan Kurva Kalibrasi	33
4. Penetapan Kadar Flavonoid pada Sampel	35
F. Hasil Uji Analgesik	35
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>41</b>
A. Simpulan	41
B. Saran	41
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>42</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>47</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm.</b>
Tabel 1. Perlakuan Hewan Uji	24
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Daun Afrika	28
Tabel 3. Hasi Karakteristik Serbuk Simplisia dan Ekstrak Daun Afrika	29
Tabel 4. Hasil Rendemen, Susut Pengerinan, dan Kadar Abu Ekstrak	30
Tabel 5. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Afrika	31
Tabel 6. Hasil Pengukuran Absorbansi Larutan Standar Kuersetin pada Panjang Gelombang Maksimum 426,30 nm	34
Tabel 7. Data Kumulatif Geliat Tikus Tiap Kelompok	37
Tabel 8. Hasil Perhitungan Persen Proteksi Geliat dan Efektivitas Analgesik	38



## DAFTAR GAMBAR

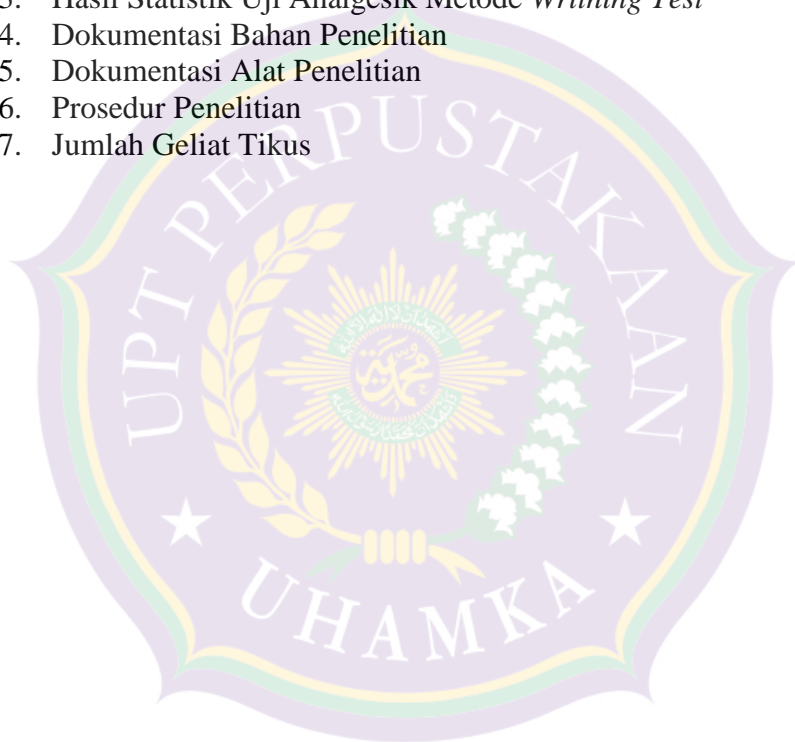
		Hlm.
Gambar 1.	Daun Afrika	5
Gambar 2.	Mekanisme Nyeri (Jalur Siklooksigenase)	11
Gambar 3.	Skema Perlakuan Hewan Uji	25
Gambar 4.	Urutan Tata Cara Mengambil Tikus	25
Gambar 5.	Memegang Tikus untuk Pemberian Obat	25
Gambar 6.	Penyuntikan Intraperitoneal	26
Gambar 7.	Kurva Kalibrasi Kuersetin	34
Gambar 8.	Grafik Persentase Efektivitas Analgesik	38





## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hlm.</b>
Lampiran 1. Surat Determinasi Tanaman	47
Lampiran 2. Surat Hasil Determinasi Hewan	48
Lampiran 3. Kode Etik	49
Lampiran 4. Skema Pembuatan Ekstrak Daun Afrika	50
Lampiran 5. Skema Uji Analgesik	51
Lampiran 6. Perhitungan Hasil Rendemen, Susut Pengerinan, dan Kadar Abu	52
Lampiran 7. Hasil Penapisan Fitokimia	54
Lampiran 8. Kadar Flavonoid Total	56
Lampiran 9. Perhitungan Dosis Asetosal	59
Lampiran 10. Perhitungan Pembuatan Suspensi Sediaan Uji	60
Lampiran 11. Perhitungan Proteksi Analgesik	62
Lampiran 12. Perhitungan % Efektivitas Analgesik	63
Lampiran 13. Hasil Statistik Uji Analgesik Metode <i>Writhing Test</i>	64
Lampiran 14. Dokumentasi Bahan Penelitian	68
Lampiran 15. Dokumentasi Alat Penelitian	69
Lampiran 16. Prosedur Penelitian	71
Lampiran 17. Jumlah Geliat Tikus	72



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Keluhan paling sering yang mengakibatkan pasien mendatangi dokter untuk melakukan pemeriksaan adalah keluhan nyeri, sehingga nyeri merupakan salah satu keluhan paling umum terjadi pada masyarakat. Beberapa respon stres dapat timbul akibat rasa nyeri, seperti meningkatnya rasa cemas, denyut jantung, tekanan darah, dan frekuensi nafas. Beberapa hal dapat terjadi jika rasa nyeri tidak ditangani dengan tepat yaitu dapat menimbulkan respon stres yang berkepanjangan, dan akan menurunkan fungsi imun yang menyebabkan menurunnya daya tahan tubuh seseorang, mempercepat kerusakan jaringan, laju metabolisme, pembekuan darah dan retensi cairan, sehingga akhirnya akan memperburuk kualitas kesehatan (Hartwig dan Wilson, 2006).

Pada penelitian yang dilakukan di Inggris didapatkan bahwa wanita lebih sering mengalami nyeri. Pada kalangan dewasa usia antara 18-25 tahun timbul rasa nyeri sekitar 14%, dan pada usia diatas 75 tahun timbul rasa nyeri sekitar 62%. Dalam studi lain menerangkan pada orang dewasa yang berusia antara 28-39 kemungkinan memiliki prevalensi lebih dari 30% dan penuaan sistem muskuloskeletal yang tampaknya terkait dengan peningkatan prevalensi. Pada tahun 2006 telah dilakukan penelitian di Jakarta selatan yang berkaitan dengan prevalensi nyeri muskuloskeletal pada lansia dimana menunjukkan hasil prevalensi pada lansia sebesar 80%, dimana ditemukan sebagian besar terjadi pada daeran lutut dan terjadi pada wanita.

Terdapat perbedaan pada studi sebelumnya di mana dinyatakan jika nyeri pada musculoskeletal adalah nyeri punggung bawah. Di tahun 2002 Kelompok studi nyeri Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Pokdi Nyeri Perdossi) mendapatkan laporan dari 14 rumah sakit pendidikan di seluruh Indonesia di mana dilaporkan bahwa jumlah penderita laki-laki sebanyak 2200 dan perempuan 2256. Nyeri kepala yang diikuti nyeri punggung bawah menjadi kasus terbanyak yang ditemui, juga didapat nyeri neuropatik dan nyeri lainnya seperti nyeri bahu, sendi, miofasial dan sebagainya (Amalia *et al.*, 2016; Souza *et al.*, 2017).

Sebagian besar masyarakat merasa terganggu, tidak nyaman, dan merasa tersiksa dengan rasa nyeri tersebut, namun pada dasarnya nyeri merupakan mekanisme protektif tubuh. Kebanyakan orang berusaha untuk menghilangkan rasa nyeri tersebut menggunakan anti nyeri atau analgesika. Obat yang paling luas penggunaannya sebagai anti nyeri yaitu *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Namun penggunaan NSAIDs dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping pada berbagai organ tubuh seperti saluran cerna, jantung dan ginjal (Katzung, 2011). Indonesia merupakan Negara yang kaya akan hasil alam salah satunya tanaman. Sejak lama telah dilakukan pemanfaatan tanaman sebagai obat bahan alam terutama sebagai obat tradisional. Saat ini penelitian dan pengembangan penggunaan tanaman obat baik di dalam maupun luar negeri berkembang dengan pesat. Terutama khasiat obat, maupun analisis zat kimia berdasarkan indikasi tanaman yang telah digunakan sebagian masyarakat (Dalimartha, 2006). Obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern sehingga penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dibandingkan obat modern. Efek samping obat tradisional relatif kecil jika digunakan secara tepat

Tumbuhan daun afrika (*Gymnanthemum amygdalinum*) adalah tumbuhan semak yang berasal dari benua Afrika dan bagian lain dari Afrika, khususnya Nigeria, Kamerun dan Zimbabwe dan Negara yang beriklim tropis salah satunya adalah Indonesia. Tumbuhan ini sering ditemukan di halaman rumah, sepanjang sungai dan danau, ditepi hutan dan padang rumput (Yeap *et.al.*, 2010).

Menurut penelitian yang sudah dilakukan oleh Cici Delisma dkk , ekstrak n-heksan daun afrika memiliki aktivitas sebagai analgesik, setelah diujikan pada mencit swiss webster jantan dengan menggunakan dosis 100, 200, 400 mg/kg BB karena didapat hasil daun afrika mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas sebagai analgesika yaitu senyawa steroid dan minyak atsiri (Monoterpen dan Sesquiterpen) dan pada dosis 400 mg / kg BB efektif sabagai analgesik. Selain mengandung minyak atsiri dan steroid daun afrika juga mengandung flavonoid, tanin, dan glikosida, dimana flavonoid dan tanin memiliki efek analgesik (Miftahul Na'imah, 2017).

Penelitian Adedapo dan Aremu (2014) menyatakan bahwa daun afrika yang dimaserasi dengan menggunakan aquadest selama 48 jam dengan suhu 40<sup>0</sup>C dengan dosis sebesar 100 mg/kg, dan 200 mg/kg efektif memberikan efek analgesik setelah diujikan kepada tikus putih yang sehat dengan berat 150 – 230 g) yang kemungkinan dihasilkan oleh senyawa aktif tanin. Tanin merupakan senyawa polar yang larut dalam air, dan mempunyai aktivitas analgesic dan antiinflamasi (Haslam, 1996). Kandungan senyawa kimia pada daun afrika memiliki kemampuan sebagai analgesik, dalam penelitian ini digunakan pelarut etanol 70% pada proses ekstraksi yang diharapkan dapat menarik kandungan metabolit sekunder yang lebih besar terutama senyawa polar karena etanol 70% yang memiliki kepolaran yang tinggi.

Senyawa flavonoid merupakan metabolit sekunder yang terdapat pada seluruh bagian tanaman, termasuk pada daun, buah, tepung sari, dan akar (Neldawati, 2013). Pada tanaman flavonoid berperan sebagai pemberi warna, aroma, rasa pada buah, bunga, dan biji (Mierziak, *et al.*, 2014). Dalam bidang kesehatan, flavonoid berperan sebagai antioksidatif, anti-karsinogenik, anti-inflamasi (Panche, *et al.*, 2016). Flavonoid termasuk senyawa polar, maka flavonoid akan larut baik dalam pelarut polar seperti etanol (Arifin dan Ibrahim, 2018).

Dalam nyeri siklooksigenase adalah yang memegang peranan penting dalam mediator nyeri. Oksidasi asam arakidonat yang melepaskan zat tersebut dimulainya respon nyeri. Adanya senyawa fenolat dapat menghambat kedua jalur siklooksigenase dan liposigenase. Kuersetin menghambat aktivitas kedua jalur tersebut dengan cara menurunkan pembentukan metabolit inflamasi, Penelitian *in vitro* dan *in vivo* didapatkan hasil bahwa flavonoid bahan yang kuat untuk menghambat jalur siklooksigenase (Kan Yang *et.al* 2000).

Aktivitas analgesik ditunjukkan apabila persentase daya analgesik  $\geq 50\%$  dari kontrol negatif (Depkes R.I. 1993). Dengan perbedaan metode penyarian dan pelarut yang digunakan maka diharapkan terdapat perbedaan aktivitas analgesik yang sudah dilakukan sebelumnya. Pengujian aktivitas analgesik dilakukan terhadap parameter pengurangan jumlah geliat dan jumlah jentik ekor tikus putih

(*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi asam asetat glasial.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Berdasarkan latar belakang diatas perlu dilakukan uji aktivitas analgesik daun afrika menggunakan metode lain yaitu dengan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol, Dalam penelitian ini digunakan pelarut etanol 70%, karena etanol 70% memiliki tingkat kepolaran yang tinggi, pada proses ekstraksi yang diharapkan dapat menarik kandungan metabolit sekunder yang lebih besar terutama senyawa polar sehingga diharapkan dapat menyari zat aktif yang terdapat pada daun afrika dan mempunyai efek analgesik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi asam asetat glasial.

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi ada tidaknya aktivitas analgesika dari ekstrak etanol daun afrika, menetapkan dosis yang paling efektif sebagai analgesika, mengetahui aktivitas analgesika perifer atau sentral yang dihasilkan, serta mengetahui potensi ekstrak etanol daun afrika sebagai analgesika jika dibandingkan dengan pembanding.

## **D. Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa pemberian etanol 70% daun afrika dapat digunakan sebagai analgesik dan menambah data ilmu pengetahuan bagi perkembangan obat di Indonesia.

## 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.
- Adiyati, P N. 2011. *Ragam Jenis Ektoparasit Pada Hewan Coba Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley* Dalam: Skripsi Institut Pertanian Bogor.
- Agbogidi, O. M. and Akpomorine, M. (2013). Health and Nutritional Benefits of Bitterleaf (*Vernonia amygdalina* Del.). *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Biological Sciences*.
- Agus G. 2008. Penggunaan Mencit dan Tikus Sebagai Hewan Model Penelitian. Bogor: Institut Pertanian Bogor
- Akbar, Budhi., (2010), *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*, Adabia Press, Jakarta.
- Alaraa R.O., Abdurahmana H.N., Mudalipa A.K.S. 2017. *Phytochemical And Pharmacological Properties Of Vernonia Amygdalina: A Review*. *Journal Chemical Engineering and Industrial Biotechnology* 2: 80-96
- Amalia, Anisa F., Runtuwene, Theresia., Kembuan, Mieke A. H. N. (2016). Profil nyeri di poliklinik saraf RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2014. Manado; *Jurnal e-Clinic (eCl)*, Volume 4, Nomor 2.
- Andarmoyo, S. (2013). Konsep dan Proses Keperawatan Nyeri, Ar- Ruzz, Yogyakarta.
- Arifin B, Ibrahim S. 2018. Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid. Dalam: *Jurnal Zarah*. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas. Padang. 6(1). Hlm. 23
- Audu SA, Taiwo AE, Sani, SA, Sani AS, Bukola AR, Mohammed, I. A Study Review of Documented Phytochemistry of *Vernonia amygdalina* (Family *Asteraceae*) as the Basis for Pharmacologic Activity of Plant Extract. *Journal of Natural Sciences Research* 2012;2(7):6
- Avale M., 2012, Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*.
- Azizah, D.N. dan Faramayuda, F., 2014. Penetapan Kadar Flavonoid Metode  $AlCl_3$  Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma Cacao* L.). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*
- Botting, R. M., 2006, Inhibitors of Cyclooxygenases : Mechanisms, Selectivity and Uses, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57 : 113- 124

- Chang CC, Yang MH, Wen HM, Chern JC. 2002. Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colometric Methods. Dalam: *Journal of Food and Drug Analysis*. China. 10(3). Hlm. 178–182
- Cici D, S. P. dan S. (2018). *Uji Aktivitas Analgesika Ekstrak n-Heksana Daun Afrika (Vernonia Amygdalina Delile) terhadap Mencit Swiss Webster Jantan*. Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa
- Corwin, J.E., 2001. Buku Saku Patofisiologi. Penerbit Buku Keokteran. Jakarta: EGC.
- Dalimartha, S. 2006. Atlas Tanaman Obat Indonesia Jilid IV. Puspa Swara.Jakarta.
- Departemen, 1979.*Farmakope Indonesia Edisi III*.Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan RI. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2002. Buku panduan Teknologi Ekstrak. Jakarta: Direktorat jendral pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2017. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 17, 526.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. Farmakope Herbal Indonesia. Edisi I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Depkes R.I., 1993, Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia, dan Pengujian Klinik, Jakarta
- Depkes RI. 2014. Farmakope Indonesia Ed. V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi, Puspa Sari., Wahyuningsih, Sri., Riaswati, Ajeng. (2018). Uji Efektivitas Analgesik Ekstrak Air Daun Sosor Bebek (*Kalanchoe pinnata* [Lamk.] Pers.) Pada Mencit Jantan Galur *Swiss Webster* Dengan Metode Siegmund. *Jurusan Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani*.
- Dipiro, J., Talbert, L.R., Yee, G.C., Matzke, G R., Wells, B.G., Possey, L.M., 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7 th Edition, Micc Grow Hill Medical, Washington Dc,
- Egharevba, C., Osayemwenre, E., Imieje, V., Ahomafor, J., Akunyuli, C., Udu Cosi, A. A., Theophilus, O., James, O., Ali, I. and Falodun, A. (2014). Significance of Bitter Leaf (*Vernonia amgdalina*) In Tropical Diseases and Beyond: A Review. *Malaria Chemotherapy Control and Elimination*.
- Ejoh, R. A., Nkonga, D. V., Innocent, G. & Moses, M.C. (2007), “Nutritional components of some on conventional leafy vegetables consumed in Cameroun”, *Pakistan Journal of Nutrition*

- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. 2008. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Harborne, J.B., (1987), Metode Fitokimia, Edisi ke dua, ITB, Bandung.
- Haslam E., 1996, Natural Polyphenols (Vegetable Tannins) as Drugs : Possible Modes of Action, *Journal of Natural Product*, 59, 205–215.
- Hartwig., dan Wilson. 2006. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. EGC, Jakarta.
- Hau, J., & Hoosier Jr., G. L. (2003). *Handbook of Laboratory Animal Science Second Edition*. Boca Raton: CRC Press.
- Hesti Puspitasari, Shanti Listyawati, Tetri Widiyani, 2003, Aktivitas Analgesik Ekstrak Umbi Teki (*Cyperus rotundus L*) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus L*). Jurusan Biologi FMIPA UNS: Surakarta.
- Ijeh II, Igwe KK, Ejike CECC (2010). Effect of leaf aqueous extracts of *Vernonia Amygdalina* Del. on contraction of mammary gland and uterus of guinea pig dams. *J. Hebs Spices Med. Plants* 16: in press.
- Indrayani, S. 2008. “Validasi Penetapan Kadar Kuersetin Dalam Sediaan Krim Secara Kolorimetri dengan Pereaksi  $\text{AlCl}_3$ ”. *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma. Hal: 7,8,25.
- Katzung, B.G., 2011. *Farmakologi Dasar & Klinik*, Edisi 10, Diterjemahkan oleh Aryandhito Widhi N, Leo Rendy, Linda Dwijayanthi, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Katzung, Bertram G. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik* Edisi 10. EGC, Jakarta
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia Edisi 1*. Jakarta. Kemenkes RI. Hlm 26-30, 106-107, 110-111
- Krinke. G. J. 2000. *The Laboratory rat*. San Diego, CA:Academic Press.
- Kan yang. Lamprecht SA, Yanhui L, 2000, *Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon carcinogenesis*
- Lilley,L,L., Collins,S.R.,& Snyder,J.S.(2014). *Pharmacology and The Nursing Process (7<sup>th</sup> ed)*. Canada : Elsevier
- MGH, 2001. Massachusetts General Hospital Researchers Shed New Light On How Pain Killers Work, Massachusetts General Hospital,  
<https://www.sciencedaily.com/releases/2001/03/010322075249.htm>



- Mierziak J, Kostyn K, Kulma A. 2014. Flavonoids as Important Molecules of Plant Interactions with the Environment. Dalam: *Molecules*. Wroclaw, Poland. 19(10). Hlm. 16241
- Miftahul Na'imah 2017. Efek Analgesik Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina L.*) pada Mencit yang diinduksi Asam Asetat. Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah Surakarta.
- Milind Parle and Yadav Monu. (2013). Laboratory Models for Screening Analgesic. India: *Pharmacology Division, Dept. Pharm. Sciences*, Guru Jambheshwar Unuversity of Science and Tecnology, Hisar, Haryana.
- Marjoni, Riza. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia*. CV. Trans Info Media; Jakarta Timur
- Nair, Muralithran dan Peate Ian., 2015. DasarDasar Patofisiologi Terapan, Edisi Kedua. Bumi Medika, Jakarta, 469-480.
- Njan, A. A., Adzu, B., Agaba, A. G., Byarugaba, D., Díaz-Llera, S. and Bangsberg, D. R. (2008). The Analgesic and Antiplasmodial Activities and Toxicology of *Vernonia amygdalina*. *Journal of Medicinal Food*.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. 2016. Flavonoids: An overview. Dalam: *Journal of Nutritional Science*. India. 5(47). Hlm. 1
- Potter, P.A, Perry, A.G. Buku Ajar Fundamental Keperawatan : Konsep, Proses, Dan Praktik. Edisi 4. Volume 1. Alih Bahasa : Yasmin Asih, dkk. Jakarta : EGC. 2005
- Prasetyo. (2010). *Konsep dan Proses Keperawatan Nyeri*. Yogyakarta : Graha Ilmu
- Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N., 2007. *Dose Translation From Animal To Human Studies Revisited*. FASEB J, Vol 22: 659-61
- Sasongko. (2016). Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Karika (*Carica pubescens*) Secara In Vivo. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 01, 83 – 89.
- Smeltzer, S, C, & Bare, B.G., 2010. *Bukuajar keperawatan medical bedah*. Jakarta : EGC
- Souza *et al.* (2017). Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey. Brazil; *Hindawi Pain Research and Management*.
- Sukandar, E. Y., Retnosari A., Joseph I. S., I K. A., Adji P. S., dan Kusnandar. 2008. *Iso Farmakoterapi*. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan.
- Sunaryo, H., Siska, S., Hanani, E., Anindita, R. S., Yanti, N., Lisa. (2019). "Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Cordia sebestena L.*", *European Pharmaceutical Journal*.

- Suryati, S., D. Dillasamola, dan F. Rahadiantari. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Vernonia amygdalina* Del. terhadap Kadar Kreatinin Serum Mencit Putih Jantan. Universitas Andalas, Padang.
- Syamsul Eka Siswanto., Andani Fitriya., Soemarie Yulistia Budianti. (2016). Analgesic Activity Study of Ethanolic Extract of *Callicarpa longifolia* Lamk. In Mice. Akademi Farmasi Samarinda: *Traditional Medicine Journal*
- Tiwari P, Bimlesh, Mandeep K, Harleen, K. 2011 Phytochemical Screening and Extraction. *Departement Of Pharmaceutical Sciences*. India. Hlm. 100, 103-104
- Tjay, T. H., dan Rahardja, Kirana. 2007. Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan dan Efek Samping, Edisi IV. PT. Elex Media Komputindo
- Toyang, N. J. and Verpoorte, R. (2013). A Review of the Medicinal Potentials of Plants of the Genus *Vernonia* (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*
- Wahyulianingsih, Selpida, H. dan Abdul, M. 2016. "Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr & Perry)". *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, Vol. 3 (2): 188-193.
- Wilmana, P.F and Gan S., 2007, *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti- Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*, Dalam Gunawan S.G., Setyabudi R., Nafriadi, Elysabeth, eds. *Farmakologi dan Terapi*, Gaya Baru, Jakarta.
- Yeap. (2010). "Vernonia amygdalina, an ethnomedical used green vegetable with multiple bioactivities". *Journal of medicinal plants research*
- Yuaniati, Lucia Evi., 2004. Uji Efek Analgesik Sentral Asetosal pada MencitBetina Menggunakan Alat Tail-Flick Modifikasi versi 3. Surabaya : Penelitian Skripsi Universitas Surabaya.