

UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN MIANA (*Coleus atropurpureus* L. Benth) PADA MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*) DENGAN METODE HOT PLATE

TESTING THE ANALGETIC ACTIVITY OF MIANA LEAVES (*Coleus atropurpureus* L. Benth) ETHANOL EXTRACT ON MALE WHITE MICE (*Mus musculus*) USING THE HOT PLATE METHOD

Maria Adventiana Harlindaningrum, Eka Wisnu Kusuma*
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

*Email : Eka.wisnu@stikesnas.ac.id
085799006333

Abstract

Miana (Coleus atropurpureus L. Benth) is a plant with brownish-purple to blackish-purple leaves that contain flavonoids as antioxidants a plant that is capable of growing anywhere. The aim of this study was to determine the analgetic activity of miana leaves. A total of 25 male white mice (Mus musculus) were divided into 5 treatment groups, namely negative control (CMC-Na), positive (Diclofenac sodium), miana leaf extract 3 different doses 50 mg/Kg; 100 mg /Kg; 200 mg/Kg). The test uses the hot plate method which provides heat stimulation to the soles of the mice's feet which will cause the mice to respond to pain. Mice were given treatment by observing the mice's response every 15 minutes for 120 minutes with a cut-off time of 40 seconds. The results were described using the Shapiro-Wilk test, Levene test, and One-Way Anova, respectively, the results were 0.002; 0.006; 0,000. The research results showed that Miana leaf extract at doses of 50 mg/Kg, 100 mg/Kg, and 200 mg/Kg had analgesic activity and at a dose of 200 mg/Kg had strength comparable to the positive control.

Keywords: Analgetic, *Coleus atropurpureus* L. Benth, Hot Plate, %MPE.

Abstrak

Miana (*Coleus atropurpureus* L. Benth) adalah tumbuhan dengan daun berwarna ungu kecoklatan sampai ungu kehitaman memiliki kandungan flavonoid sebagai antioksidan yang mampu tumbuh diberbagai tempat. Sebanyak 25 ekor mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu sebagai kontrol negatif (CMC-Na), positif (Natrium Diklofenak), ekstrak daun miana dengan 3 tingkatan dosis (50 mg/KgBB; 100 mg/KgBB; 200 mg/KgBB). Pengujian dengan menggunakan metode hot plate yang memberikan rangsangan panas pada telapak kaki mencit yang akan menyebabkan mencit memberikan respon nyeri. Mencit diberikan perlakuan dilakukan dengan melakukan pengamatan respon mencit setiap 15 menit selama 120 menit dengan waktu *cut off* 40 detik. Hasil diuraikan dengan uji *Shapiro-Wilk*, *Levene test*, dan *One-Way Anova* didapatkan hasil secara beruntun yaitu 0,002; 0,006; 0,000. Hasil penelitian ekstrak daun miana pada dosis 50 mg/Kg BB, 100 mg/Kg BB, dan 200 mg/Kg BB memiliki aktivitas analgetik dan pada dosis 200 mg/Kg BB memiliki kekuatan hampir sama dengan kontrol positif.

Kata Kunci: Analgetik, *Coleus atropurpureus* L. Benth, *Hot Plate*, %MPE

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan salah satu tanda adanya kondisi yang tidak sesuai dalam tubuh atau adanya kerusakan jaringan yang ada dalam tubuh. Faktor yang dapat mempengaruhi nyeri seperti usia, daya tahan tubuh. Ada pula dikarenakan faktor jenis kelamin karena perbedaan jenis kelamin dapat berpengaruh dengan toleransi rasa nyeri yang dirasakan [1]. Analgetik merupakan obat yang dapat menurunkan rasa sakit yang tanpa membuat penggunaannya mengalami hilang kesadaran. Penggunaan obat analgetik memberikan efek samping yang dapat merugikan penggunaannya, seperti ruam, hipersensitive, sakit kepala, pusing, mual dan muntah [2]. Tanaman miana (*Coleus scutellarioides* L.) merupakan tumbuhan asli yang berasal dari India dan Thailand sering digunakan sebagai tanaman hias dikarenakan warnanya yang indah dan menarik. Secara tradisional tanaman miana memiliki manfaat seperti meredakan rasa nyeri, anti inflamasi, anti oksidan, anti mikroba, anti bakteri, dan dapat digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka yang ada pada tubuh [3].

Tanaman miana sendiri memiliki beberapa senyawa metabolit sekunder yang mampu dimanfaatkan untuk pengobatan berupa flavonoid dan saponin yang bermanfaat sebagai alternatif pengganti obat kimia analgetik. Flavonoid sebagai salah satu bentuk metabolit sekunder pada tanaman sering digunakan sebagai penghambat pertumbuhan bakteri, analgetik, antiinflamasi serta antioksidan yang sering bermanfaat untuk menangkal radikal bebas yang akan merusak sistem dalam tubuh [4]. Dengan terdapatnya senyawa anti oksidan, radikal bebas akan ditarik sehingga proses terjadinya perubahan asam arakidonat dapat terhambat. Asam arakidonat terbentuk dikarenakan adanya peningkatan dari produksi enzim COX

(*cyclo oxygenase*) yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Peningkatan prostaglandin dalam sel tersebut membuat terjadinya rasa nyeri. Flavonoid mempunyai sifat untuk anti oksidan yang juga mampu bekerja untuk menghambat radikal bebas [5]. Hal tersebut memungkinkan untuk memberikan efek analgetik. Metode *hot plate* merupakan metode yang cara pengujiannya dengan meletakkan hewan uji di atas *hot plate* yang diatur dalam suhu tertentu. Hewan uji yang diposisikan di atas plat panas akan memberikan respon seperti lompatan, jilatan kaki, dan gemetar pada kaki [6]. Metode hotplate mempunyai beberapa kelebihan objektif, dapat diukur, dan dapat dilakukan berulang kali tanpa terjadinya peradangan. Pengujian menggunakan hewan uji mencit (*Mus musculus*) hal ini dikarenakan mencit memiliki karakteristik yang hampir mirip dengan manusia [7].

METODE PENELITIAN

Alat

Bejana maserasi, beker glass 25 mL (*pyrex*), gelas ukur (*pyrex*), alat timbangan neraca analitik (*Acis*), *rotary evaporator* (*IKA*), spatel logam, kain flanel, kertas saring, waterbath (Mettler), stopwatch, kandang dan, sonde oral, pipet tetes, alat uji *hot plate* (*Silver green*), tabung reaksi (*Pyrex*).

Bahan

Etanol 70% (*Merck*), tablet Natrium Diklofenak, CMC-Na, Aquadest, Pereaksi Mg, HCl Pekat, HCl 2N, reagen Dragendroff, reagen Mayer, FeCl₃, Etanol 96% (*Merck*). Serbuk simplisia daun miana berasal dari UPF Tawangmangu berdasarkan Surat Keterangan Nomor TL.02.04/D.XI.5/16536.412/2023 menyatakan bahwa sampel yang digunakan benar berasal dari tanaman

Miana atau dengan nama lain tanaman iler (*Coleus atropurpureus* L. Benth) dengan umur panen 2 bulan berwarna ungu semburat hijau, mencit putih jantan galur swiss, usia 2-3 bulan dengan bobot 20-30 g.

Prosedur

Pembuatan ekstrak etanol daun miana

Serbuk simplisia yang halus 200 gram dan direndam di dalam etanol 70% dengan perbandingan serbuk dengan pelarut etanol sebesar 1:10 disimpan pada suhu kamar dan dilakukan selama 3x24 jam. Selama proses perendaman dilakukan pengadukan tiap 8 jam sekali, setelah 3 hari maserat kemudian disaring. Ampas di maserasi kembali dengan sisa perbandingan pelarut yaitu 1:2,5 selama 1x24jam hingga diperoleh maserat yang jernih. Seluruh maserat yang didapat lalu dilakukan penguapan suhu 60°C menggunakan *Rotary evaporator*.

Uji Skrining Fitokimia

- a. Uji flavonoid
Uji flavonoid dengan menggunakan 0,5 g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 1gr serbuk Magnesium dan larutan Asam pekat. Terdapat perubahan warna larutan menjadi warna kuning, merah atau jingga sebagai tanda adanya kandungan senyawa flavonoid pada ekstrak [8].
- b. Uji saponin
Uji saponin dengan menggunakan 0,5 g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian dituangkan 10 mL air mendidih, lalu didinginkan, setelah larutan dingin di kocok kuat dengan durasi 10 detik, amati adanya busa tetap. Kemudian ditambahkan 1 tetes Asam pekat lalu dikocok kembali, amati pembentukan busa setelah ditambahkan asam. Bila busa tidak hilang ekstrak memiliki senyawa saponin [8].

- c. Uji alkaloid
Uji alkaloid dengan menggunakan pereaksi Mayer dan Dragendroff. Dengan menggunakan 0,25 g ekstrak kemudian ditambahkan dengan 1 mL HCl 2N kemudian ditambahkan dengan pereaksi mayer, hasil positif bila terdapat endapan putih pada larutan. Pada uji dengan menggunakan pereaksi dragendroff. Dengan menggunakan ekstrak sebanyak 0,25 g lalu ditambahkan dengan 1 mL reagen dagendroff, dikatakan positif alkaloid bila terbentuk endapan berwarna jingga [9].
- d. Uji tanin
Uji tanin dengan menggunakan 0,1 g ekstrak lalu dilakukan penambahan tiga tetes FeCl₃. Hasil dianggap mengandung tanin apabila terjadi perubahan warna hijau kehitaman atau biru tua [9].
- e. Uji fenolik
Uji fenolik sebanyak 0,1 g ekstrak kemudian dilarutkan dengan menggunakan 1 ml Etanol 96%, lalu ditambahkan dengan dua tetes larutan FeCl₃ 1%. Dikatakan mengandung fenolik dengan adanya warna merah, biru, ungu, hitam atau hijau [9].

Pembuatan Larutan Suspensi CMC-Na

0,5 g CMC-Na serbuk yang diletakkan diatas permukaan air panas dalam mortir, kemudian biarkan mengembang dan diaduk hingga homogen. Larutan yang sudah terbentuk diencerkan dan diaduk hingga merata. Larutan yang encer dituangkan dalam labu ukur 100 mL diisi aquadest sampai tanda batas, lalu dikocok sampai homogen [10].

Persiapan Hewan Uji

Hewan yang digunakan untuk pengujian merupakan mencit putih (*mus musculus*) berjenis kelamin jantan, dewasa, umur 2 - 3 bulan, dengan bobot 20 – 30 g [11].

Mencit diadaptasikan terlebih dahulu dengan durasi waktu 7hari untuk menghindari hewan uji stress karena berada ditempat yang baru.

Uji Pendahuluan

Hewan uji yang telah diadaptasi kemudian dipuasakan selama 24 jam sebelum pengujian [12], hal ini bertujuan agar absorpsi obat pada saat pengujian dapat terjadi dengan maksimal dan menimbulkan efek terapi yang diinginkan. Uji rangsangan panas (*hot plate*) untuk mengetahui aktivitas analgetik. Dilakukan uji pendahuluan dengan melakukan pengecekan sensitivitas suhu dengan menggunakan beberapa hewan uji untuk mengetahui pada suhu berapa hewan uji dapat merasakan suhu panas atau nyeri. Pada pengujian sensitivitas dilakukan pada suhu 45; 50; dan 55°C. Hewan uji dipuasakan dengan durasi 24jam dengan minum yang tetap diberikan.

Pengujian Aktivitas Analgetik

Hewan yang digunakan untuk pengujian merupakan mencit putih (*mus musculus*) berjenis kelamin jantan, dewasa, umur 2 - 3 bulan, dengan bobot 20 – 30 g [11]. Mencit diadaptasikan terlebih dahulu dengan durasi waktu 7hari untuk menghindari hewan uji stress karena berada ditempat yang baru. Hewan uji yang telah diadaptasi kemudian dipuasakan selama 24 jam sebelum pengujian [12], hal ini bertujuan agar absorpsi obat pada saat pengujian dapat terjadi dengan maksimal dan menimbulkan efek terapi yang diinginkan. Uji rangsangan panas (*hot plate*) untuk mengetahui aktivitas analgetik. Dilakukan uji pendahuluan dengan melakukan pengecekan sensitivitas suhu dengan menggunakan beberapa hewan uji untuk mengetahui pada suhu berapa hewan uji dapat merasakan suhu panas atau nyeri. Pada pengujian sensitivitas dilakukan pada suhu 45; 50; dan 55°C. Hewan uji dipuasakan dengan durasi 24jam dengan minum yang tetap diberikan. Hewan uji secara acak dibentuk menjadi 5 kelompok pengujian. Tiap kelompok berisi 5 hewan

uji, pada kelompok I sebagai kelompok CMC-Na yang digunakan sebagai negatif, kelompok II sebagai kelompok Natrium Diklofenak sebagai kelompok positif, kelompok III, IV, V (dosis 1, 2 dan 3) sebagai kelompok perlakuan dari tiga tingkatan dosis yaitu 50 mg/Kg BB, 100 mg/Kg BB, 200 mg/Kg BB. Pengujian dilakukan dengan waktu *cut off* sebesar 40 detik [11].

Analisa Data

Data hasil aktivitas analgetik daun Miana kemudian dikumulatikan dan dilakukan perhitungan proteksi analgetik dengan metode *hot plate* yang telah diamati selama 2 jam yang telah didapat kemudian dilakukan analisa data dengan menggunakan *One Way ANOVA* yang digunakan untuk menganalisa data dengan taraf kepercayaan 95% dengan melihat perbedaan tiap kelompok perlakuan.

Uji ANOVA digunakan untuk menganalisa nomor data yang sama dan berbeda pada kelompok sampel. Pada uji normalitas serta uji homogenitas bila diperoleh data yang terdistribusi normal dan homogen serta hasil $p < 0,05$ amak dianggap signifikan. Lalu dilanjutkan dengan pengujian *Post-Hoc Test* dengan uji HSD (*Honestly Significantly Different*) untuk menemukan perbandingan yang nyata pada tiap kelompok [13]. Kemampuan daya analgetik dari zat uji dilihat dari lama waktu respon yang ditunjukkan oleh mencit selama di atas *Hot Plate*. Semakin lama hewan uji berada di atas *hot plate* maka semakin tinggi daya analgetik dari zat uji yang digunakan. Untuk menghitung daya analgetik obat dilakukan perhitungan dengan menggunakan rumus perhitungan *Maximum Possible Effect* (MPE%) [6].

$$\%MPE = \frac{T-K}{C-K} \times 100\%$$

Keterangan :

T : Waktu respon setelah diberi obat

K : Waktu respon kelompok kontrol negatif

C : Waktu Cut Off (40 detik)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi daun miana

Maserasi merupakan proses perendaman serbuk simplisia dengan berdasarkan kemampuan cairan penyari dalam menerobos kedalam dinding sel dan memasuki rongga sel yang menyimpan beberapa macam jenis komponen bahan aktif. Bahan aktif tersebut akan melarut dalam zat pelarut. Partikel serbuk simplisia yang semakin kecil akan membuat kecepatan dari proses ekstraksi semakin besar [14].

Pengadukan dan pengojokan ini bertujuan agar kesetimbangan konsentrasi dalam sel tanaman tidak tercapai sehingga antara bagian dalam sel dan luar sel dapat tersari dengan baik [15]. Dari hasil pembuatan ekstrak etanol daun miana diperoleh hasil organoleptis ekstrak berwarna coklat kehitaman, berupa ekstrak kental, berbau khas daun miana dengan berat ekstrak diperoleh sebesar 36,06 gram dengan hasil perhitungan rendemen sebesar 18,03 %. Penelitian lain didapatkan hasil rendemen simplisia daun miana yaitu sebesar 12,95% yang tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara kedua hasil rendemen yang diperoleh [16]. Hasil rendemen berbeda dikarenakan adanya pelarut dalam maserasi berbeda, sehingga mempengaruhi hasil yang didapatkan.

Uji skrining fitokimia

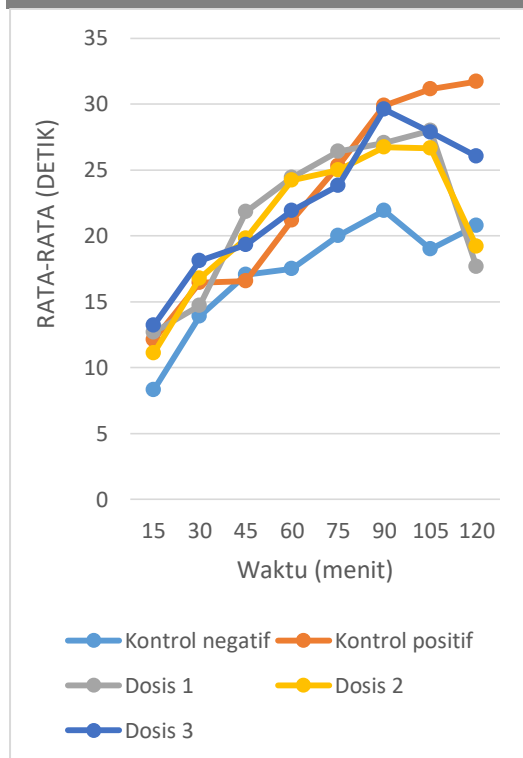
Pada hasil skrining fitokimia diketahui ekstrak daun miana positif mengandung flavonoid, saponin, tanin serta fenolik dan negatif dari pengujian alkaloid.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak daun Miana

Kandungan senyawa	Keterangan	Hasil Uji
Alkaloid	Mayer : Tidak terdapat endapan putih Dragendroff : tidak terdapat endapan warna jingga	Negatif (-)
Flavonoid	Warna jingga	Positif (+)
Saponin	Terdapat busa	Positif (+)
Tanin	Warna hijau kehitaman	Positif (+)

Hasil identifikasi yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa perubahan warna pada ekstrak etanol daun miana mengandung senyawa flavonoid dan saponin yang diduga memiliki efek sebagai analgetik. Flavonoid dan saponin memiliki aktivitas sebagai analgetik yang memiliki mekanisme kerja menghambat kerja enzim siklooksigenase, yang memiliki efek mengurangi produksi prostaglandin dari asam arakidonat dengan mengurangi rasa nyeri [17].

Penelitian uji aktivitas analgetik ekstrak etanol daun miana dengan menggunakan plat panas sebagai alat uji analgetik. Uji pendahuluan dilakukan untuk melihat sensitivitas hewan uji dengan pengaturan suhu dimulai dari 45° C, 50° C dan 55° C. Hasil uji didapatkan pada suhu 55° C hasil waktu respon kurang dari 10 detik. Hasil respon dari mencit antara lain lompatan, jilatan pada kaki dan gemeteran pada kaki.

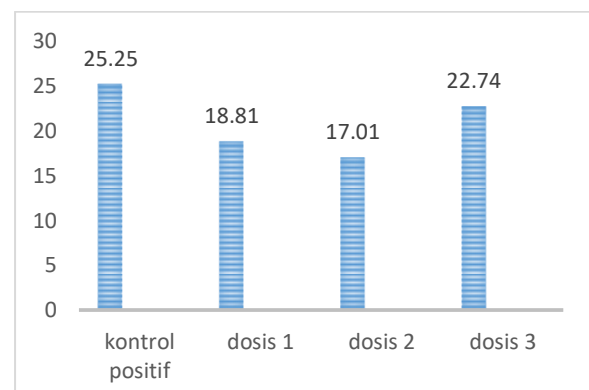


Gambar 1. Grafik rata-rata respon Mencit

Pada grafik diatas diketahui hasil suhu dari kontrol negatif menunjukkan tidak adanya kenaikan respon latensi. waktu latensi atau ketahanan waktu mencit saat berada di atas *hot plate*. Hal ini menunjukkan bahwa CMC-Na yang digunakan tidak memiliki aktivitas analgetik untuk menghambat rasa nyeri yang dirasakan hewan uji. CMC Na pada pengujian yang digunakan sebagai kontrol negatif yang bertujuan untuk menunjukkan adanya perbandingan atau perbedaan daya analgetik antara kontrol positif dan sampel ekstrak etanol daun miana. CMC Na juga digunakan sebagai pelarut untuk setiap zat uji karena berfungsi sebagai agen pensuspensi, yang digunakan untuk mendispersikan ekstrak daun miana kedalam air sehingga ekstrak dapat tersebar dengan sempurna [18]. Hasil pada grafik kontrol positif natrium diklofenak menunjukkan adanya peningkatan waktu latensi saat berada di atas *hotplate* dari menit ke-30 hingga menit ke-120. Natrium diklofenak merupakan golongan yang selektif penghambat COX-2 atau siklooksigenase-

2 yang memiliki efek terapi yang cepat [19].

Hasil pemberian perlakuan ekstrak daun miana (*Coleus atropurpureus* L. Benth) dari semua kelompok uji menunjukkan hasil penurunan reaksi mencit secara bertahap. Penurunan suhu pemberian ekstrak etanol daun miana (*Coleus atropurpureus* L. Benth) dosis 200mg/KgBB menunjukkan peningkatan waktu latensi mencit yang paling baik dibanding pemberian dosis 50mg/KgBB dan 100 mg/KgBB. Semakin besar dosis ekstrak etanol daun miana yang diberikan dapat menurunkan rasa sakit yang diderita yang semakin baik mendekati kontrol positif dibandingkan dengan kedua kelompok uji lain. Efek analgetik yang dihasilkan karena adanya kandungan flavonoid dan saponin dalam ekstrak daun miana. Senyawa flavonoid dan saponin yang terkandung dalam ekstrak etanol daun miana memiliki mekanisme menurunkan rasa nyeri yang hampir sama dengan natrium diklofenak (8,16,20). Persentase daya analgetik dihitung untuk melihat kemampuan dari kelompok perlakuan dalam menurunkan rasa nyeri yang dirasakan oleh hewan uji yang diberi rangsangan panas melalui hot plate. Hasil persentase daya analgetik pada grafik menunjukkan hasil rata-rata daya analgetik pada kelompok perlakuan kontrol positif memiliki daya analgetik yang lebih besar yaitu sebesar 25,25 % hasil tersebut menunjukkan bahwa natrium diklofenak yang digunakan sebagai kontrol positif.



Gambar 2. Persen *Maximum Possible Effect* (%MPE)

Hasil data diujikan menggunakan analisa data SPSS dengan taraf kepercayaan 5%. Hasil uji didapatkan pengujian homogenitas dan normalitas terdistribusi secara baik dan homogen. Hasil analisa yang telah dilakukan dengan menggunakan uji tukey HSD pada kelompok kontrol negatif menunjukkan hasil kontrol positif dan kelompok uji menunjukkan hasil yaitu 0,000; 0,002; 0,006; 0,000 dimana hasil nilai signifikansi ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan atau perbedaan nyata pada kontrol negatif, positif dan kelompok uji. Dari hasil analisa perbandingan antara kelompok uji dengan kelompok kontrol positif didapatkan hasil yaitu secara berturut-turut 0,601; 0,362; 0,978 dimana nilai signifikansi ($p > 0,05$). Hasil kesimpulan dari analisa SPSS yaitu tidak memiliki perbedaan signifikan diantara kontrol positif dengan kelompok ekstrak. Sehingga dapat dikatakan bahwa kelompok ekstrak daun miana memiliki kekuatan analgetik yang sama dengan natrium diklofenak sebagai kontrol positif.

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Aktivitas analgetik ekstrak etanol dari daun miana (*Coleus atropurpureus* L.Benth) yang diuji menggunakan metode *hot plate* dengan kadar dosis 200 mg/KgBB memiliki daya analgetik yang mendekati kontrol positif natrium diklofenak.

SARAN

Dapat dilakukan penelitian dengan mengembangkan lebih jauh untuk ekstrak etanol daun miana menjadi sediaan jadi baik semi padat maupun sediaan padat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Mengucapkan terimakasih kepada STIKES Nasional yang menyediakan fasilitas yang dapat digunakan selama penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* [Internet]. 2019;123(2):e273–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- [2] Herr HW, LaQuaglia MP. Management of teratoma. *Urol Clin North Am*. 1993;20(1):145–52.
- [3] Suhendar U, Utami NF, Sutanto D, Nurdayanty SM. Pengaruh Berbagai Metode Ekstraksi Pada Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Iler (*Plectranthus scutellarioides*). *FITOFARMAKA J Ilm Farm*. 2020 Jun;10(1):76–83.
- [4] Ahmed SI, Hayat MQ, Tahir M, Mansoor Q, Ismail M, Keck K, et al. Pharmacologically active flavonoids from the anticancer, antioxidant and antimicrobial extracts of *Cassia angustifolia* Vahl. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1–9.
- [5] Khan MI, Karima G, Khan MZ, Shin JH, Kim JD. Therapeutic Effects of Saponins for the Prevention and Treatment of Cancer by Ameliorating Inflammation and Angiogenesis and Inducing Antioxidant and Apoptotic Effects in Human Cells. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep;23(18).
- [6] Jayantini NLPEP, Ayundita NPT, Mahaputra IPA, Fatturochman FD, Putra AAGRY. Uji Aktivitas Analgesik Gel Bulung Boni (*Caulerpa* Sp.) Terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*). *J Ilm Medicam*. 2021 Mar;7(1):27–31.
- [7] Kunci K. Urgensi Etika Medis Dalam Penanganan Mencit Pada Penelitian Farmakologi. *J Kesehat Madani Med*. 2018;9(2):51–61.
- [8] Pratiwi .KTI. Uji efektivitas ekstrak etanol daun miana (*Coleus*

- scutellarioides L) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) KARYA. 2021;
- [9] M YS, Kurniawan A. Uji Aktivitas Antioksidan dan Penetapan Kadar Flavonoid Total pada Ekstrak Etanol Daun Iler (*Coleus scutellarioides* (L.) Benth.). *J Farm dan Farmakoinformatika*. 2023;1(1):60–75.
- [10] Sasongko H, Sugiyarto S, Efendi NR, Pratiwi D, Setyawan AD, Widiyani T. Analgesic Activity of Ethanolic Extracts of Karika Leaves (*Carica pubescens*) In Vivo. *JPSCR J Pharm Sci Clin Res*. 2016;1(2):83.
- [11] Praditapuspa E, Kresnamurti A, Faizah A. Uji Aktivitas Analgesik Minyak Ikan Salmon Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan Galur Balb/C Dengan Metode Hot Plate. *J Sains dan Kesehat*. 2020 Dec;2(4):259–64.
- [12] Susanty A, Fernando A, Adelin I. Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Tampa Badak (*Voacanga foetida* (Bl.) K. Schum) Pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Analgesic activity of Ethanolic Extract of *Voacanga foetida* (Bl.) K. Schum) on Male Mice (*Mus musculus*). 2014;01(01):1–9.
- [13] Amir MN, Aulia R, Suardi H, Hatifah ZA, Ismail I, Raihan M, et al. Studi In Vivo Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) Sebagai Kandidat Obat Analgetik Terhadap Model Hewan Uji Mecit (*Mus musculus*). *J Mandala Pharmacoon Indones*. 2023;9(1):139–47.
- [14] Asworo RY, Widwastuti H. Pengaruh Ukuran Serbuk Simplisia dan Waktu Maserasi terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Sirsak. *Indones J Pharm Educ*. 2023;3(2):256–63.
- [15] Illyyani S, Intannia D, Triyasmono L. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Tanaman Iler (*Coleus atropurpureus* Benth) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan. *J Pharmascience*. 2015;2(1):19–25.
- [16] Laurencia D.B. Artantyo, Fatimawali OSD. Skrining Fitokimia Dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Daun Miana Merah (*Coleus Hybridus*) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (Bslt). *J Pharmacon*. 2022;11(2):2–4.
- [17] Ninda Widyaningrum ES. Perbandingan Aktivitas Analgetik Kombinasi Ekstrak (*Piper Betle* L.) Dengan Ekstrak Tunggal Pada Mencit The Comparison Of Analgesic Activity Between The Combination Of Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Leaves Extract And Betel (*Piper be*). *Akad Farm Putra Indones Malang*. 2016;1–10.
- [18] Fatmawati Umi s. Formulasi Suspensi Analgesik-Antipiretik Ibuprofen Dengan Suspending Agent Gom Arab dan CMC-Na. *J Pharm Care Anwar Med*. 2018;1(1):12–5.
- [19] Boarescu I, Pop RM, Boarescu PM, Bocşan IC, Gheban D, Râjnoveanu RM, et al. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of Curcumin Nanoparticles Associated with Diclofenac Sodium in Experimental Acute Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).
- [20] Aji NP. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Miana (*Coleus Scutellarioides* L) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *J Ilm Pharm*. 2023;10(2):167–72.