



**STUDI IN VIVO POTENSI ANALGESIK EKSTRAK
ETANOL RAMBUT JAGUNG (*Zea mays* L.) DENGAN
METODE PAW PRESSURE TEST**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**NURLAILI SANIYYAH
21801101040**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2023



**STUDI IN VIVO POTENSI ANALGESIK EKSTRAK
ETANOL RAMBUT JAGUNG (*Zea mays* L.) DENGAN
METODE PAW PRESSURE TEST**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

NURLAILI SANIYYAH
21801101040

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2023



**STUDI IN VIVO POTENSI ANALGESIK EKSTRAK
ETANOL RAMBUT JAGUNG (*Zea mays* L.) DENGAN
METODE PAW PRESSURE TEST**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**NURLAILI SANIYYAH
21801101040**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2023

RINGKASAN

Nurlaili Saniyyah. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 18 Agustus 2023 Studi In Vivo Potensi Analgesik Ekstrak Etanol Rambut Jagung (*Zea Mays* L.) dengan Metode *Paw Pressure Test*. **Pembimbing 1:** Zainul Fadli. **Pembimbing 2:** Andri Tilaqza.

Pendahuluan: Rambut jagung merupakan tanaman herbal yang digunakan secara empiris untuk dapat meredakan rasa nyeri. Rambut jagung diketahui memiliki senyawa alkaloid (trigonelline dan indole) dan flavonoid (vitexine dan apigenidine) yang berpotensi sebagai efek analgesik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi rambut jagung dengan tiga dosis yang berbeda sebagai analgesik.

Metode: Penelitian in vivo ekstrak etanol rambut jagung dengan dosis 125, 250, dan 500mg/KgBB dilakukan setiap 30 menit selama 4 jam. Pengukuran nyeri menggunakan analgesimeter rendal-selitto. Pengolahan data menggunakan one way ANOVA dan dilanjutkan LSD test.

Hasil dan Pembahasan: Pemberian ekstrak etanol rambut jagung menggunakan metode paw pressure test pada tikus putih jantan dengan dosis 125 (Dosis I), 250 (Dosis II), dan 500mg/KgBB (dosis III) memiliki efek analgesik. Dosis I, dosis II, dan asam mefenamat 45mg/KgBB memiliki efek yang setara secara statistik ($p > 0.05$), sedangkan Dosis III memiliki efek lebih tinggi dari asam mefenamat ($p < 0.05$). AUC ambang nyeri dosis I, dosis II, dan dosis III secara berturut-turut sekitar 23.71%, 28.08%, dan 33.83% dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0.05$).

Kesimpulan: Ekstrak etanol rambut jagung memiliki efek analgesik. Semakin meningkat dosisnya, akan semakin meningkatkan persentase inhibisi nyeri sehingga semakin menurunkan rasa nyeri.

Kata Kunci: *Zea mays* L; Maserasi; Etanol; Analgesik.



SUMMARY

Saniyyah, Nurlaili. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, August 2023 In Vivo Study of Analgesic Potential of Corn Silk Ethanol Extract (*Zea Mays L.*) with The Paw Pressure Test Method. **Supervisor 1:** Zainul Fadli. **Supervisor 2:** Andri Tilaqza.

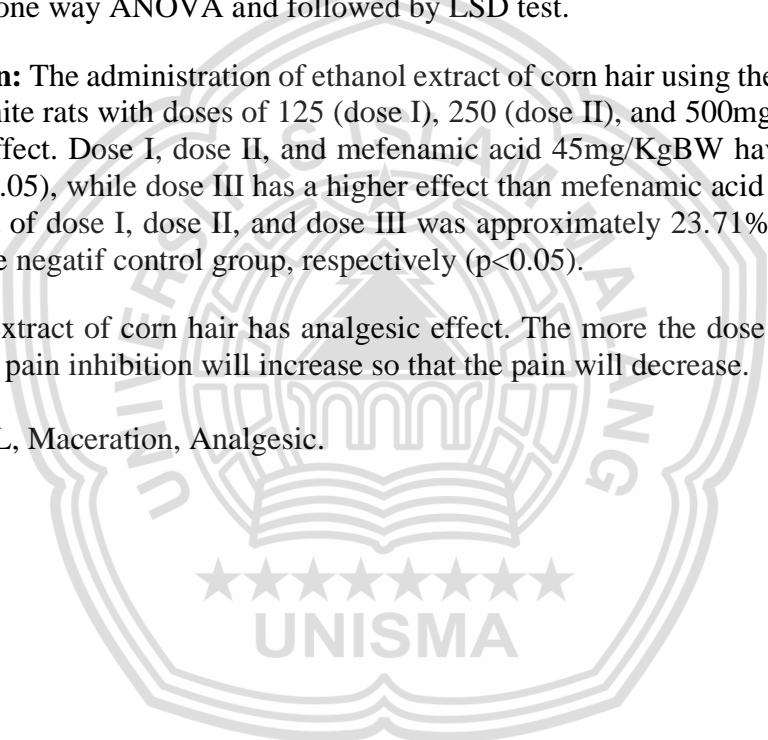
Introduction: Corn hair is an herbal plant that is used empirically to relieve pain. Corn hair is known to have alkaloid (trigonelline and indole) and flavonoid (vitexin and apigenin) compounds that have potential analgesic effects. This study aims to determine the potential of corn hair with three different doses as an analgesic.

Methods: In vivo study of ethanol extract of corn hair with doses of 125, 250, and 500mg/KgBB was conducted every 30 minutes for 4 hours. Pain measurement using rendal-selitto analgesimeter. Data processing using one way ANOVA and followed by LSD test.

Results and Discussion: The administration of ethanol extract of corn hair using the paw pressure test method in male white rats with doses of 125 (dose I), 250 (dose II), and 500mg/KgBW (dose III) has an analgesic effect. Dose I, dose II, and mefenamic acid 45mg/KgBW have statistically equivalent effects ($p>0.05$), while dose III has a higher effect than mefenamic acid ($p<0.05$). The AUC of pain threshold of dose I, dose II, and dose III was approximately 23.71%, 28.08%, and 33.83% compared to the negatif control group, respectively ($p<0.05$).

Conclusion: Ethanol extract of corn hair has analgesic effect. The more the dose increases, the more the percentage of pain inhibition will increase so that the pain will decrease.

Keywords: Zea mays L, Maceration, Analgesic.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut IASP yang dikutip dalam jurnal yang ditulis oleh Nurmalisa (2020), nyeri merupakan suatu kerusakan jaringan maupun tidak adanya kerusakan jaringan yang menyebabkan rasa tidak menyenangkan yang dirasakan oleh manusia pada bagian tubuh tertentu yang diberikan rangsangan. Terdapat berbagai macam jenis nyeri salah satunya berdasarkan waktu yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Berdasarkan data dari Penelitian di Amerika tahun 2012 terdapat 86,6 juta orang dewasa merasakan nyeri akut setiap hari serta 25,5 juta merasakan nyeri kronis. Sedangkan di Indonesia belum memiliki penelitian skala besar yang membahas prevalensi dari semua jenis nyeri (Kementerian Kesehatan Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, 2022). Salah satu kasus nyeri yaitu nyeri pada sendi. Angka kejadian nyeri sendi di Indonesia sekitar 30,5% (Suwarni and Astriana, 2022).

Pengobatan nyeri selama ini menggunakan analgesik sintetik. Berdasarkan potensi kerja, analgesik dapat dibagi menjadi dua, yaitu analgesik opioid dan analgesik non opioid (Fulcher *et al.*, 2012). Analgesik non opioid atau NSAID dapat menghilangkan rasa nyeri dengan cara menghambat enzim siklooksigenase, enzim tersebut memiliki fungsi untuk memetabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin. Sehingga, dengan adanya penghambatan pada enzim siklooksigenase maka prostaglandin tidak terbentuk, kemudian rasa nyeri akan berkurang (Sartika *et*

al., 2019). Sedangkan untuk opioid dapat menghilangkan nyeri dengan cara mengganti persepsi nyeri dengan kerja yang menyamai endorfin, memblokir transmisi impuls nyeri, serta tingkatan ambang nyeri. Obat-obat analgesik memiliki beberapa efek samping antara lain kerusakan ginjal, kerusakan hati, reaksi hipersensitivitas, dan yang paling sering dapat menyebabkan iritasi lambung (Wardoyo *et al.*, 2019).

Dengan adanya efek samping tersebut, masyarakat mencari alternatif bahan alam sebagai pengobatan. Salah satu bahan alam yang mudah didapatkan masyarakat sekaligus berpotensi memiliki kandungan anti nyeri adalah tanaman jagung. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Okokon (2016) didapatkan bahwa ekstrak etanol daun jagung dengan dosis 175-510mg/kgBB memiliki efek analgesik dengan nilai persentase inhibisi 8.33%, 33.94%, dan 156.50%. Daun jagung mengandung senyawa seperti alkaloid dan flavonoid yang diduga berpotensi sebagai analgesik. Salah satu bagian tanaman jagung yang memiliki kandungan senyawa mirip dengan daun jagung adalah rambut jagung. Rambut jagung mengandung senyawa alkaloid (trigonelline dan indole) serta flavonoid (vitexine), sehingga kemungkinan rambut jagung memiliki potensi sebagai analgesik. Prediksi ini diperkuat dengan analisa uji PASS Online dimana senyawa pada rambut jagung dapat menghambat siklooksigenase, prostaglandin, dan histamin.

Penelitian mengenai potensi rambut jagung sebagai analgesik belum pernah dilakukan, sehingga perlu dilakukan pengujian ilmiah mengenai potensi analgesik rambut jagung. Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan metode induksi mekanik *Paw Pressure Test* pada tikus putih galur wistar. *Paw Pressure Test* memiliki kelebihan sensitif terhadap studi profil analgesik NSAID dan mengukur

aktifitas analgesik perifer (Yam *et al.*, 2020). Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode maserasi kinetik. Pelarut yang digunakan pada penelitian ini adalah etanol 70% yang memiliki konstanta dielektrik yang hampir sama dengan air sehingga etanol 70% bersifat polar dan dapat menarik senyawa polar salah satunya senyawa flavonoid (Triesty *et al.*, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kandungan zat aktif yang terdapat pada ekstrak etanol rambut jagung (*Zea mays* L.)?
2. Apakah ekstrak etanol rambut jagung (*Zea mays* L.) memiliki potensi sebagai analgesik pada tikus putih galur wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui kandungan zat aktif yang terdapat pada ekstrak etanol rambut jagung (*Zea mays* L.).
2. Mengetahui efek analgesik ekstrak etanol rambut jagung (*Zea mays* L.) pada tikus putih galur wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat sebagai landasan pengetahuan terkait mekanisme serta efek analgesik zat aktif indole, trigonelline, dan vitexine yang ada pada ekstrak etanol rambut jagung (*Zea mays* L.) yang memiliki potensi sebagai alternatif obat analgesik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan memberikan pengembangan penelitian tentang penggunaan zat aktif hasil ekstraksi etanol rambut jagung (*Zea mays L.*) sebagai bahan yang memiliki potensi analgesik dan sebagai alternatif dari obat analgesik.



BAB V

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak etanol rambut jagung mengandung flavonoid, fenol, alkaloid, terpenoid.
2. Ekstrak etanol rambut jagung dosis 125mg/KgBB dan 250mg/KgBB pada tikus memiliki efek analgesik yang lebih rendah dari dosis 500mg/kgBB.
3. Ekstrak etanol rambut jagung dosis 500mg/KgBB memiliki efek analgesik lebih tinggi dari asam mefenamat 45mg/KgBB.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil pembahasan, peneliti memberi saran untuk penelitian selanjutnya:

1. Memperhatikan proses pembuatan suspensi kontrol positif asam mefenamat.
2. Melakukan uji toksisitas akut, sub akut, dan kronis pada ekstrak etanol rambut jagung dengan dosis 500mg/KgBB.
3. Melakukan penelitian efek analgesik ekstrak etanol dalam bentuk sediaan lain seperti tablet dan topikal.
4. Melakukan uji analgesik ekstrak etanol rambut jagung dengan metode suhu dan kimia.
5. Mengukur kadar prostaglandin dan siklooksigenase pada tikus yang diberi ekstrak etanol rambut jagung.

6. Melakukan uji analgesik fraksi rambut jagung.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdiana, R. and Anggraini, D.I. (2017) 'Rambut Jagung (*Zea mays* L .) sebagai Alternatif Tabir Surya Corn Silk (*Zea mays* L .) as an Alternative to Sunscreen', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(2), pp. 72–81.
- Agustin, E., Prasetyo, D. and Muchtar, M. (2022) 'Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Spray Antiseptik Tangan Infusa Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) dan Lidah Buaya (*Aloe Vera* (L.) Burm.f.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923', *Jurnal Farmasi Higea*, 14(2), pp. 120–127.
- Agustina, Tikasari., sunyoto., Agustina, A. (2014) 'Penetapan kadar tanin pada daun sirih merah [(*Piper crocatum* Ruiz dan Pav)] Secara Spektrofotometri UV-Vis', *CERATA Journal Of Pharmacy Science*, 5(1), pp. 41–49.
- Aji, A., Bahri, S. and Tantalia (2017) 'Pengaruh Waktu Ekstraksi dan Konsentrasi HCl untuk Pembuatan Pektin dari Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima*)', *Jurnal Teknologi Kimia unimal*, 6(1), pp. 33–44.
- Alexandra, F.D. *et al.* (2023) 'Uji Aktivitas Antihiperqlikemia Ekstrak Batang Uncaria gambir (W.Hunter) Roxb. Pada Tikus Diabetes', *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*, 11(1), pp. 19–24.
- Andhiarto, Y., Andayani, R. and Ilmiyah, N.H. (2021) 'Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) Dengan Metode Ekstraksi Perkolasi Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*', *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 2(1), pp. 102–111.
- Andriani, M., Permana, I. dewa G.M. and Rai, W.I.W. (2019) 'Pengaruh Suhu dan Waktu Eksraksi Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Aktivitas Antioksidan Dengan Metode Ultrasonic Extraction (UAE)', *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, 8(3), p. 10.
- Anekar, Aabha., Hendrix, Joseph., Cascella, M. (2023) 'WHO Analgesic Ladder', *In: StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>.
- Attiq, A. *et al.* (2021) 'Luteolin and apigenin derived glycosides from *Alphonsea elliptica* abrogate LPS-induced inflammatory responses in human plasma', *Journal of Ethnopharmacology*, 275(April), p. 114120.
- Azhar, S.F., Y, K.M. and Kodir, R.A. (2021) 'Pengaruh Waktu Aging dan Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antioksidan Black Garlic yang Dibandingkan dengan Bawang Putih (*Allium sativum* L.)', *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), pp.

16–23.

- Baehr, M. and Frotscher, M. (2005) *Duus' Topical Diagnosis in Neurology*, **Thieme Stuttgart**. Edited by F. Edition.
- Bakker, M.G. *et al.* (2015) 'Impacts of bulk soil microbial community structure on rhizosphere microbiomes of Zea mays', **Plant and Soil**, 392(1), pp. 115–126.
- Balgah, N.P. and Atanga, M.B.S. (2022) 'Acute and Chronic Pain: Best Management Approaches in Resource Limited Setting, Cameroon', **Pain Studies and Treatment**, 10(01), pp. 1–8.
- Belle, D.J. and Singh, H. (2008) 'Genetic factors in drug metabolism', **American Family Physician**, 77(11), pp. 1553–1560.
- Bhat, M.A. *et al.* (2018) 'Indole derivatives as cyclooxygenase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies', **Molecules**, 23(6).
- Botea, M. (2020) 'Chapter Analgesics', **Intecopen**. Available at: www.intechopen.com.
- Chairunnisa, S., Wartini, N.M. and Suhendra, L. (2019) 'Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (Ziziphus mauritiana L.) sebagai Sumber Saponin', **Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri**, 7(4), p. 551.
- Deuis, J.R., Dvorakova, L.S. and Vetter, I. (2017) 'Methods used to evaluate pain behaviors in rodents', **Frontiers in Molecular Neuroscience**, 10(9), pp. 1–17.
- Dila Keswara, Y. and Handayani, 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), pp. 57–69.
- Ellison, D.L. (2017) 'Physiology of Pain', **Critical Care Nursing Clinics of North America**, 29(4), pp. 397–406.
- Ergina (2014) 'Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (Agave Angustifolia) Yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air Dan Etanol Qualitative Test Of Secondary Metabolites Compounds In Palado Leaves (Agave Angustifolia) Extracted With Water And Ethanol', **J. Akad. Kim**, 3(3), pp. 165–172.
- Finnerup, N.B. (2019) 'Nonnarcotic Methods of Pain Management', **New England Journal of Medicine**, 380(25), pp. 2440–2448.
- Fulcher, E.M., Fulcher, R.M., Soto, C.D. (2012) *Pharmacology: Princiotes and Applications*, **Saunders, US**.

- Ghlichloo, Ida. Gerriest, V. (2023) *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)*, **In: StatPearls**. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>.
- Gunn, A. *et al.* (2012) 'The Influence of Non-Nociceptive Factors on Hot Plate Latency in Rats', *J Pain*, 12(2), pp. 222–227.
- Guyton., and H. (2016) *Medical Physiology*. Twelfth Ed. **Saunders Elsevier**.
- Hanani, S.T. (2020) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum citridorum*) terhadap Kadar Superoksida Dismustase (SOD) Paru Tikus Wistar Setelah Paparan Rokok', (*UIN Malang*).
- Hanifa, N.I. *et al.* (2021) 'Phytochemical Screening of Decoction and Ethanolic Extract of *Amomum dealbatum* Roxb. Leaves', *Jurnal Biologi Tropis*, 21(2), pp. 510–518.
- Harvey, V.L. and Dickenson, A.H. (2009) 'Behavioural and electrophysiological characterisation of experimentally induced osteoarthritis and neuropathy in C57Bl/6 mice', *Molecular Pain*, 5, pp. 1–11.
- Hidayat, R. and Patricia Wulandari (2021) 'Methods of Extraction: Maceration, Percolation and Decoction', *Eureka Herba Indonesia*, 2(1), pp. 73–79.
- Hoffmann, T. *et al.* (2022) 'The formalin test does not probe inflammatory pain but excitotoxicity in rodent skin', *Physiological Reports*, 10(6), pp. 1–21.
- Jamal, F., Andika, T.D. and Adhiany, E. (2022) 'Penilaian dan Modalitas Tatalaksana Nyeri', *Jurnal Kedokteran Nanggoe Medika*, 5(3), pp. 66–73.
- Julianto, T. (2019) *Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*.
- Jyoti S, Pate PK, D.B. (2012) 'Quisqualis indica Linn: A Review of its Medicinal Properties', *International Journal of Pharmaceutical & Phytopharmacological Research*, 1(5), pp. 313–321.
- Kartika, D., Gultom, V.Y. and Sitompul, A.S. (2020) 'Efektivitas Analgetik Ekstrak Etanol Akar Alang-Alang (*Imperata cylindrica* (L) Beauv) Pada Mencit Putih Jantan', *Jurnal Farmasimed (Jfm)*, 2(2), pp. 97–101.
- Kartikawati, E. and Deswati, D.A. (2021) 'Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L) pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss Webster', *Jurnal Sabdariffarma*, 9(1), pp. 11–18.
- Kashiwadani, H., Kanmura, Y. and Kuwaki, T. (2017) 'Application of calibrated forceps for assessing mechanical nociception with high time resolution in

- mice', *PLoS ONE*, 12(2), pp. 1–10.
- Kaufman, D.M. *et al.* (2023) '14 - Neurologic Aspects of Chronic Pain', in D.M. Kaufman *et al.* (eds) *Major Problems in Neurology*. *New Delhi: Elsevier*, pp. 325–343.
- Kementerian Kesehatan Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan (2022) *Manajemen Nyeri*. Available at: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1052/manajemen-nyeri.
- Khalimatus, S. *et al.* (2023) 'Potensi Rambut Jagung (*Zea mays L.*) sebagai Antibiotik Alami Potential of Corn Silk (*Zea mays L.*) as a Natural Antibiotic', *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 7(1), pp. 7–9.
- Komarudin, D., D, D.R.F. and Putri, R. (2021) 'Uji Efektivitas Ekstrak Dekok Daun Namnam (*Cynometra cauliflora L.*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan', *ISTA online Teknologi Jurnal*, 2(2), pp. 12–20.
- Kotin, A.M., Emelyanov, M.O. and Kotin, O.A. (2019) 'Low-molecular synthetic peptides with non-narcotic type of analgesia: comparative study and mechanism of analgesic activity', *Molecular Pain*, 15.
- Kurnia, K., Yunus, M. and Herawati, N. (2021) 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Rambut Jagung (*Zea mays L.*) dengan Menggunakan Metode 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH)', *Chemica: Jurnal Ilmiah Kimia dan Pendidikan Kimia*, 22(2), pp. 69–77.
- Kusnadi, K. and Devi, E.T. (2017) 'Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Flavanoid Pada Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens L.*) Dengan Metode Refluks', *PSEJ (Pancasakti Science Education Journal)*, 2(1), pp. 56–67.
- Lee, G.I. and Neumeister, M.W. (2020) 'Pain: Pathways and Physiology', *Clinics in Plastic Surgery*, 47(2), pp. 173–180.
- Leung, E. (2015) 'Physiology of Pain BT - Pain Management and Palliative Care: A Comprehensive Guide', in K.A. Sackheim (ed.). New York, *NY: Springer New York*, pp. 3–6.
- Manongko, P.S., Sangi, M.S. and Momuat, L.I. (2020) 'Uji Senyawa Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli L.*)', *Jurnal MIPA*, 9(2), p. 64.
- Mardiyah, I., Marcelia, S. and Winahyu, D.A. (2021) 'Uji efektivitas ekstrak etanol kulit pisang kepok (*musa paradisiaca*) dalam sediaan semprot sebagai pengusir nyamuk aedes aegypti', *Journal of Pharmacy and Tropical Issues*, 1(2), pp.

10–18.

- Mita, R.S. and Husni, P. (2017) ‘Pemberian Pemahaman Mengenai Penggunaan Obat Analgesik Secara Rasional Pada Masyarakat Di Arjasari Kabupaten Bandung’, *Jurnal Aplikasi Ipteks Untuk Masyarakat*, 6(3), pp. 193–194.
- Mohideen, M. *et al.* (2021) ‘Review On Extraction Methods Of Essential Oil From Kaffir Lime (*Citrus hystrix*) Leaves’, *Journal of Academia*, 9(1), pp. 173–184.
- Mondal, A. *et al.* (2022) ‘Evaluation of Analgesic Effect of Apigenin in Rodent’, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 72(1).
- Mus, S., Rahimah, S. and Maryam, F. (2022) ‘Analgesic and Antipyretic Effects of Jamblang (*Syzygium cumini* (L). Skeel) Leaves Ethanol Extract’, *J. Pharm. Sci*, 5(1), pp. 64–70.
- Nhesticria, N. *et al.* (2019) ‘Perbandingan Efektivitas Analgetik Ekstrak Etanol Dan Ekstrak Air Daun Ungu Pada Mencit (*Mus musculus* L.)’, *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 9(2), pp. 103–108.
- Nofita, D. and Nurlan, D.S. (2020) ‘Perbandingan Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol 70% dengan Ekstrak Air Daun Surian (*Toona sureni* Merr.)’, *Sainstek : Jurnal Sains dan Teknologi*, 12(2), pp. 79–84.
- Nur, A. (2018) ‘Efek Analgetik Kombinasi Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Dan Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*)’, *As-Syifa Jurnal Farmasi*, 10(2), pp. 213–220.
- Nurmalisa, B.E. (2020) ‘Managemen Nyeri pada Pasien Kanker’, *Lentora Nursing Journal*, 1(1), pp. 20–26.
- Octaviani, M., Fadhli, H. and Yuneistya, E. (2019) ‘Antimicrobial Activity of Ethanol Extract of Shallot (*Allium cepa* L.) Peels Using the Disc Diffusion Method’, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(1), pp. 62–68.
- Okokon, J., Davies, K., & Antia, B. (2016) ‘Analgesic and anti-inflammatory activities of *Zea mays* leaves’, *Journal of Herbal Drugs*, 7(2), pp. 73–82.
- Okokon, J., Davies, K. and Antia, B. (2016) ‘Analgesic and anti-inflammatory activities of *Zea mays* leaves’, *Journal Of Herbal Drugs*, 7, pp. 73–82.
- Okokon, J.E., Koofreh, D. and Enin, G. (2016) ‘Antinociceptive and anti-inflammatory activities of root extract of *Zea mays*’, *African Journal of Pharmacology and therapeutic*, 5(10), pp. 111–117.

- Pandaleke, S.S., Queljoe, E. de and Abdullah, S.S. (2022) ‘Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*.) Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan’, *Pharmakon*, 11(1), pp. 1321–1327.
- Paramita, O. *et al.* (2022) ‘Optimalisasi Jenis Pelarut Pada Perwarna Kulit Ubi Ungu’, *Inovasi Kimia*, (1), pp. 222–252.
- PASS (Januari 2023) ‘Prediction of Activity Spectra for Substances’. Available at: <http://www.way2drug.com/passonline/>.
- Praditapuspa, E., Kresnamurti, A. and Faizah, A. (2020) ‘Uji Aktivitas Analgesik Minyak Ikan Salmon Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan Galur Balb/C Dengan Metode Hot Plate’, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(4), pp. 259–264.
- Prasetyo, A.B., Imawati, M.F. and Sumadji, A.R. (2022) ‘Pengaruh Metode Maserasi dan Soxhletasi Terhadap Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.)’, *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(2), pp. 317–321.
- Purnomo, Y. and Tilaqza, A. (2022) ‘Aktivitas Analgesik Infusa Dan Dekokta Daun Pulutan (*Urena lobata*) Analgesic Activity of Infusa And Decocta Of Pulutan (*Urena lobata*) Leaf’, *Jurnal wiyata*, 9(1), pp. 8–14.
- Renda, Y.K., Pote, L.L. and Nadut, A. (2023) ‘Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Alkaloid dari Kulit Batang Tumbuhan Halay (*Alstonia spectabilis* R. Br) Asal Desa Wee Rame Kabupaten Sumba Barat Daya’, *Jurnal Sains dan Edukasi Sains*, 6(1), pp. 44–50.
- Risfianty, D.K. and Indrawati (2020) ‘Perbedaan Kadar Tanin pada Infusa Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) dengan Metoda Spektrofotometer UV-VIS’, *Lombok Journal of Science (LJS)*, 2(3), pp. 1–7.
- Russo, M.M. and Sundaramurthi, T. (2019) ‘An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology’, *Seminars in Oncology Nursing*, 35(3), pp. 223–228.
- Sartika, D. (2019) ‘Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Buah Cabai Merah (*Capsicum annum* L.) Terhadap Mencit Putih Jantan’, *Scientia : Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 9(1), p. 36.
- Setiani, L. A., Sari, B. L., Indriani, L., J. (2017) ‘Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol 70% Kulit bawang Merah (*Allium Cepa* L.) dengan Metode Maserasi dan MAE (Microwave Assisted Extraction)’, *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 11(1), pp. 7–12.
- Sherwood, L. (2015) Introduction to Human Physiology. Eight Edit. *Brooks/Cole*

Cengage Learning.

- Sholicha, Yuyun Nikmatu., Sari, Fitra., A.D. (2021) ‘Gambaran Karakterisasi Dari Ekstrak Etanol Limbah Rambut Jagung Manis (*Zea mays L.*)’, *As-Syifa Jurnal Farmasi*, 13(2), pp. 80–85.
- Silbernagl, S. and Lang, S. (2016) *Pain in Color Atlas of Pathophysiology*. Third Edit, *Thieme New York*. Third Edit.
- Silviani, Y. and Prian Nirwana, A. (2020) ‘ktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Metode Perkolasi Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*’, *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, pp. 7–12.
- Sujiatmo, Afifah., Sukandar, E. Y., Candra., Vikasar, S.N. (2015) ‘Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Herba Pecut Kuda (*Stachytarpheta Jamaicensis (L) Vahl*) Pada Mencit Swiss Webster’, *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2), pp. 32–37.
- Suryandari, M. and Kusumo, G.G. (2022) ‘Artikel Penelitian Identifikasi Senyawa metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Bawang Merah (*Allium cepa L.*) dari Berbagai Macam Pelarut Identification of Secondary Metabolites of Onion Peels Extract (*Allium cepa L.*) of Various Solvent’, *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, 7(2), pp. 131–135.
- Suwarni, S. and Astriana, S. (2022) ‘Peningkatan Kesehatan Sendi dengan Edukasi, Pemeriksaan Derajat Nyeri, Pelatihan Kompres dan Senam Sehat pada Kelompok Ibu-Ibu PKK’, *Media Karya Kesehatan*, 5(2), pp. 233–243.
- Tatro, D.S. (2003) *A to Z Drug Facts*.
- Triesty, Isabel., M. (2017) ‘Ekstraksi Minyak Atsiri Dari Gaharu (*Aquilaria malaccensis*) dengan Menggunakan Metode Microwave Hydrodistillation dan Soxhlet Extraction’, *Jurnal Teknik ITS*, 6(2).
- Wardoyo, A.V. and Zakiah Oktarlina, R. (2019) ‘Literature Review Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Analgesik Pada Swamedikasi Untuk Mengatasi Nyeri Akut’, *Association Between the Level of Public Knowledge Regarding Analgesic Drugs And Self-Medication in Acute Pain*, 10(2), pp. 156–160.
- Widyastuti, Y., Sari, D. and Rizki, G. (2019) ‘Analgesia Multimodal Pascaoperatif pada Pasien Pediatrik’, *Jurnal Komplikasi Anestesi*, 6(2), pp. 83–92.
- Wulandari, D. *et al.* (2022) ‘Pengaruh Bahan Tambahan Pangan Terhadap Karakteristik Fisik Dan Sensori Mie Basah Ikan Patin (*Pangasianodon hypophthalmus*)’, *Seminar Nasional Teknologi*, 4(1), pp. 110–118.

- Yam, M.F. *et al.* (2020) ‘Overview of neurological mechanism of pain profile used for animal “pain-like” behavioral study with proposed analgesic pathways’, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), pp. 1–26.
- Yuniarsih, N. *et al.* (2023) ‘Evaluasi Uji Sifat Fisik Pada Kaplet Salut Gula Asam Askorbat Dengan Metode Penyalutan’, *Journal of Social Science Research*, 3(2), pp. 11593–11601.
- Zarwinda, I. and Sartika, D. (2018) ‘Pengaruh Suhu Dan Waktu Ekstraksi Terhadap Kafein Dalam Kopi’, *Lantanida Journal*, 6(2), pp. 103–202.

