 DOI : 10.35311/jmpi.v10i2.592

Uji Efek Analgetik Ekstrak Daun Kayu Putih (*Melaleuca leucadendra*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Formalin 1%

Djulfikri Mewar*, Muhammad Azril Hardiman Mahulauw, Marisa Anggia Ibrahim, Aulia Debby Pelu, Nurhasfiana Baktiar

Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Maluku Husada

Sitasi: Mewar, D. (2024). Uji Efek Analgetik Ekstrak Daun Kayu Putih (*Melaleuca leucadendra*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*) yang Diinduksi Formalin 1%. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), 419-425. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i2.592>

Submitted: 23 Agustus 2024

Accepted: 11 November 2024

Published: 21 Desember 2024

*Penulis Korespondensi:
Djulfikri Mewar
Email:
djulmewar95@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Melaleuca leucadendra merupakan salah satu tanaman khas maluku yang secara tradisional digunakan untuk mengobati nyeri. Nyeri merupakan suatu kejadian sensori dan emosi yang tidak nyaman dan berhubungan dengan kerusakan pada jaringan atau berpotensi terjadinya kerusakan pada jaringan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek analgetik ekstrak daun *M leucadendra* pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi formalin 1% dengan melihat parameter fenotip hentakan kaki dan jilatan kaki. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan dibagi dalam 5 kelompok yang terdiri dari 5 ekor mencit. Kelompok I sebagai (kontrol negatif), kelompok II, III dan IV (kelompok perlakuan) yang diberi EKP dengan dosis masing-masing 10%, 20% dan 40%, kelompok V sebagai (kontrol positif). Pemberian sediaan uji diberikan secara intraplantar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mencit yang diberikan ekstrak *M leucadendra* 40% mengurangi jumlah hentakan kaki dengan jumlah persen proteksi 90.72. Mencit yang diberi ekstrak *M leucadendra* 40% juga memiliki efek analgetik ditandai dengan berkurangnya jumlah jilatan kaki selama 60 menit dengan jumlah persen proteksi 75.98. Penurunan hentakan dan jilatan yang signifikan terlihat pada semua kelompok perlakuan termasuk kelompok yang diberi ekstrak *M leucadendra* 40% ($p < 0,0001$). Efek analgetik ekstrak *M leucadendra* 40% sebanding dengan krim metil salisilat 30%. Kesimpulan, ekstrak *M leucadendra* dengan dosis 40% memberikan efek analgetik pada mencit yang mungkin berguna untuk mengatasi nyeri pada manusia.

Kata Kunci : *Melaleuca leucadendra*, Analgetik, Parameter Fenotip

ABSTRACT

Melaleuca leucadendra is one of the typical maluku plants traditionally used to treat pain. Pain is a sensory and emotional event that is uncomfortable and associated with damage to the tissue or the potential for damage to the tissue. The purpose of this study was to determine the analgesic effect of *M leucadendra* leaf extract on male mice (*Mus musculus*) induced by 1% formalin by looking at the phenotypic parameters of foot stomping and foot licking. This study used 25 male mice divided into 5 groups consisting of 5 mice. Group I as (negative control), groups II, III and IV (treatment groups) were given EKP with doses of 10%, 20% and 40% respectively, group V as (positive control). The administration of the test preparation was given intraplantar. The results showed that mice given 40% *M leucadendra* extract reduced the number of foot stomps with a total protection percent of 90.72. Mice given 40% *M leucadendra* extract also have an analgesic effect characterized by a reduction in the number of paw licks for 60 minutes with a total protection percent of 75.98. A significant reduction in pounding and licking was seen in all treatment groups including the group given 40% *M leucadendra* extract ($p < 0.0001$). The analgesic effect of 40% *M leucadendra* extract was comparable to 30% methyl salicylate cream. In conclusion, *M leucadendra* extract at a dose of 40% provides analgesic effects in mice that may be useful for pain management in humans.

Keywords : *Melaleuca leucadendra*, Analgetic, Fenotipe Parameter

PENDAHULUAN

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional telah dilakukan masyarakat Indonesia secara turun temurun untuk mengatasi permasalahan kesehatan. Salah satu permasalahan

kesehatan yang sering menghambat aktivitas masyarakat Indonesia adalah nyeri (Sinatra & Siahaan, 2024).

Nyeri merupakan sensasi tidak menyenangkan yang berhubungan dengan

kerusakan jaringan (Treede, 2018). Nyeri melibatkan rangsangan jaringan saraf di otak untuk menghasilkan respons yang kita anggap sebagai nyeri (Sommer, 2016). Berdasarkan penelitian, data yang diperoleh menunjukkan bahwa rata-rata kejadian nyeri kronis di seluruh dunia telah mencapai angka yang cukup tinggi yaitu 30,3% sehingga perlu adanya perhatian (Elzahaf et al., 2012).

Rangsangan nyeri dibagi menjadi empat jenis, yaitu rangsangan kimia, mekanik, panas, dan dingin (Hall & Hall, 2020). Mekanisme induksi nyeri melibatkan banyak sensor berbeda, termasuk nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotipik, sensitisasi sentral, dan stimulasi ektopik (Mewar et al., 2023). Stimulus ini memicu sintesis prostaglandin (PG) dan beberapa senyawa lain oleh membran fosfolipid sel perifer, yang kemudian diteruskan ke saluran spinotalamikus dan diteruskan ke sistem saraf pusat yang kemudian menimbulkan nyeri (Golan et al., 2011).

Nyeri dapat diobati dengan obat pereda nyeri. Analgesik adalah obat yang digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri atau meredakan nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (Rahayu et al., 2024). Obat-obat yang umumnya digunakan untuk mengatasi nyeri yaitu obat golongan Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS) seperti ketoprofen, natrium diklofenak, piroksikam, tenoksikam, indometasin dan aspirin. Akan tetapi obat tersebut dapat memberikan efek toksik terhadap saluran cerna yang sangat besar, efek samping penggunaan natrium diklofenak terjadi pada sekitar 30% penderita meliputi ulserasi gastrointestinal, kenaikan enzim hepar, serta dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal (Mangampa & Nugroho, 2015).

Selain itu, tingginya penggunaan obat pereda nyeri mengakibatkan efek samping yang tidak diinginkan sehingga masyarakat mulai mencari alternatif obat tradisional (Sinatra & Siahaan, 2024). Efek samping yang timbul dari penggunaan analgesik yang berkepanjangan menjadi dorongan untuk mengembangkan analgesik alternatif dengan efektivitas yang lebih baik dan efek samping yang lebih rendah.

Berkaitan dengan adanya efek samping dari penggunaan analgesik, maka perlu adanya upaya untuk meminimalisirnya, salah satunya yaitu dengan melakukan terapi tradisional dengan menggunakan tanaman obat (Puspitasari et al., 2021). Salah satu tumbuhan yang berkhasiat sebagai tanaman obat adalah daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra*) dari familia *Myrtaceae*. Hampir semua

bagian tanaman ini (kulit batang, daun, ranting, dan buah kayu putih) dapat dimanfaatkan sebagai obat (Noor & Anto, 2014).

Secara empiris masyarakat Maluku memanfaatkan tanaman daun kayu putih untuk menyembuhkan sakit perut, mual, muntah, masuk angin, radang dan nyeri. Kandungan daun kayu putih adalah *sineol*, *melaleucin*, minyak atsiri yang terdiri dari *terpineol*, *cineol* dan *lignin* (Sudradjat, 2020).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cahyaningsih et al., (2018) bahwa efek analgesik dari infusa daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra*) terhadap mencit jantan (*Mus musculus* L.) didapatkan hasil bahwa seluruh kelompok uji yaitu kelompok mencit yang diberikan infusa daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra*) 10% dan 20% memiliki aktivitas sebagai analgesik.

Berdasarkan penelusuran pustaka dan belum ditemukannya penelitian tentang uji efek analgesik ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra*) terhadap mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi formalin 1% yang diberikan secara topical.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan yaitu, Timbangan Analitik (*Sartorius*), *Magnetic Stirrer* (*Fisherbrand*), *Waterbath* (*LabTech*), *Dispo* 1 ml, *Stopwatch*, Gelas kimia 50 ml (*Pyrex*).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu, Krim Metilsalisilat 30%, Na- CMC, Etanol 70%, Formalin 1%, pakan mencit.

Pengambilan dan Pengolahan Sampel

Sampel yang digunakan diperoleh dari Negeri Tulehu, Propinsi Maluku. Daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra*) dibersihkan dari kotoran dengan menggunakan air mengalir, setelah itu daun kayu putih yang telah bersih dipotong-potong kecil kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan tidak terkena sinar matahari langsung.

Pembuatan Ekstrak Daun Kayu Putih

Serbuk simplisia daun kayu putih (*Melaleuca leucadendra*) ditimbang sebanyak 300 gram dan dimasukkan kedalam wadah maserasi. Pelarut etanol 70% sebanyak 2 Liter dimasukkan kedalam wadah maserasi hingga serbuk simplisia terbasahi dan terendam. Selama 1 x 24 jam didiamkan, sambil sekali-kali diaduk dalam 6 jam, kemudian didiamkan selama 18 jam.

Dipisahkan filtrat dan residu dengan cara disaring menggunakan kertas saring. Hasil filtrat dikumpulkan dan diuapkan dengan menggunakan rotavapor untuk mendapatkan ekstrak kental.

Penyiapan Hewan Coba

Mencit (*Mus musculus*) jantan dewasa dengan berat (100-120 g) diikutsertakan dalam penelitian ini, Hewan uji diadaptasi selama 14 hari pada laboratorium Farmakologi Stikes Maluku Husada dengan kondisi ruangan yang berventilasi baik yang dipelihara dalam kondisi standar cahaya, makanan, *water ad libitum* dan suhu. Etikal lisensi disetujui oleh STIKes Maluku Husada. Dengan Nomor Izin etik : RK.530/STIK-MH/IV/2024

Formalin Test

Uji formalin digunakan untuk mengevaluasi efek analgesik *Melaleuca leucadendra* secara topical. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan dibagi dalam dalam 5 kelompok yang terdiri dari 5 ekor mencit. Kelompok I sebagai (kontrol negatif), kelompok II, III dan IV (kelompok perlakuan) yang diberi EKP dengan dosis masing-masing 10%, 20% dan 40%, kelompok V sebagai (kontrol positif). Pemberian sediaan uji diberikan secara intraplantar pada permukaan belakang kaki kanan mencit masing

masing yang mengandung 10-40% ekstrak *Melaleuca leucadendra* dioleskan dan digosok secara lembut dengan menggunakan jari telunjuk. Krim metil salisilat 30% dan Na-CMC digunakan sebagai obat pengontrol dan pembanding. Tiga puluh menit kemudian sebanyak 10 µL larutan formalin 1% diberikan secara intraplantar ke kaki belakang kanan mencit. pengamatan respon nyeri pada mencit dilihat dari jilatan kaki selama 60 menit dan hentakan kaki selama 60 menit.

Analisis statistik

Data yang diperoleh dari semua perlakuan diolah dan dianalisis secara statistik dengan pendekatan *One-Way Anova* menggunakan GraphPad Prism®9 dilanjutkan dengan uji Tukey's. Untuk semua analisis statistik, data disajikan sebagai mean ± SD, dan nilai p < 0,0001 dianggap signifikan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil rendamen ekstrak daun kayu putih dengan bobot simplisia 300 gram yang diekstraksi didapatkan bobot ekstrak kental sebanyak 23,35 gr dengan nilai rendamen sebesar 7,783% dapat dilihat pada Tabel 1.

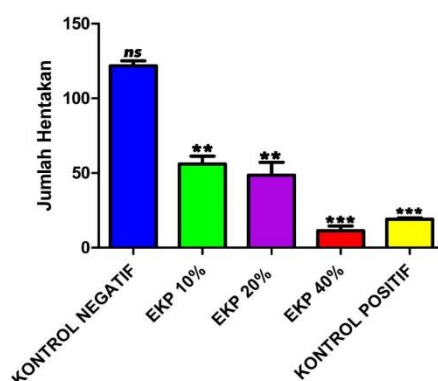
Tabel 1. Hasil Rendamen Ekstrak Daun Kayu Putih

Pelarut %	Simplisia (gram)	Banyaknya pelarut (ml)	Berat ekstrak kental (gram)	Warna ekstrak kental	Rendamen (%)
Etanol 70	300	2000	23,35	Coklat pekat	7,783

(Data Primer, 2023)

Tabel 2. Hasil Jumlah Persen Proteksi Hentakan Kaki Mencit Yang Diinduksi Formalin 1%

No.	Kelompok perlakuan	Jumlah rata-rata hentakan ±SD	Persen Proteksi
1	Kontrol Negatif	121,8 ± 6,1	0
2	Ekstrak Etanol 10%	56,0 ± 9,2	54,02
3	Ekstrak Etanol 20%	48,5 ± 15,1	60,18
4	Ekstrak Etanol 40%	11,3 ± 5,8	90,72
5	Kontrol Positif	19,0 ± 1,6	84,40



Gambar 1. Grafik Jumlah Hentakan Kaki

Keterangan: (ns) non signifikan, ** = p<0,05 (signifikan), ***=p<0,0001 (sangat signifikan), (Ekp) Ekstrak Daun Kayu Putih

Gambar 1 diatas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0.0001$) antara perlakuan kontrol negatif dengan kontrol positif, begitu juga dengan kelompok perlakuan konsentrasi 10%, namun tidak ada perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan konsentrasi 10% dan 20%, sama-sama memberikan efek tetapi tidak ada perbedaan, sedangkan kelompok perlakuan konsentrasi 20% dengan kelompok perlakuan konsentrasi 40% terlihat perbedaan yang sangat signifikan ($p < 0.0001$) dan kelompok perlakuan

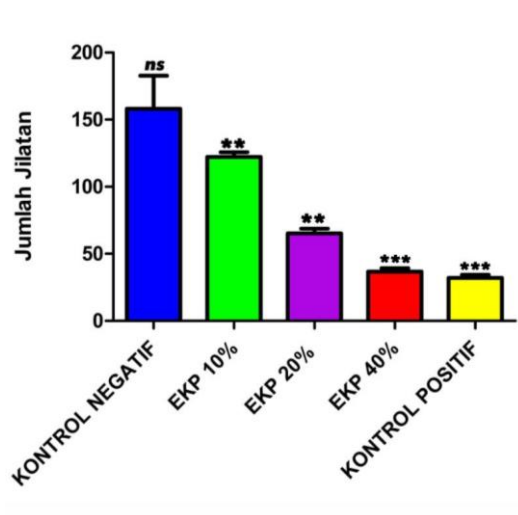
kontrol positif, sedangkan kelompok perlakuan konsentrasi 40% dan kontrol positif tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap respon hentakan kaki mencit.

Hal ini menunjukkan bahwa pada konsentrasi 40% dan kontrol positif mampu menghambat nyeri pada mencit jantan yang diinduksi formalin 1%. Hasil jumlah rata-rata dan persen proteksi jilatan kaki mencit yang diinduksi formalin 1% dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Jumlah Persen Proteksi Jilatan Kaki Mencit yang Diinduksi Formalin 1%

No.	Kelompok Perlakuan	Jumlah Rata-Rata Jilatan \pm SD	Persen Proteksi
1	Kontrol Negatif	153 \pm 43,0	0
2	EKP 10%	122,25 \pm 6,1	20,09
3	EKP 20%	65,25 \pm 6,1	57,53
4	EKP 40%	36,75 \pm 4,3	75,98
5	Kontrol Positif	32 \pm 4,2	79,08

(Data Primer, 2023)



Gambar 2. Grafik Jumlah Jilatan Kaki
Keterangan: **= $p < 0,05$, *** = $p < 0,0001$

Dari grafik diatas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0.0001$) antara perlakuan kontrol negatif dengan kontrol positif, namun tidak signifikan dengan kelompok perlakuan konsentrasi 10% 20% dan 40%, sedangkan antara kelompok perlakuan konsentrasi 10% terlihat perbedaan yang sangat signifikan ($p < 0.0001$) dengan kelompok perlakuan 40% dan kelompok kontrol positif. untuk konsentrasi 40% dan kontrol positif tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap respon menjilat kaki mencit, Hal ini menunjukkan bahwa pada konsentrasi 40% dan kontrol positif mampu menghambat nyeri pada mencit jantan yang diinduksi formalin 1%.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kayu putih *M leucandendra*. Metode

Ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu maserasi dengan pelarut etanol 70% kemudian diuapkan menggunakan vaccum rotary rotavapor. Ekstrak. Ekstrak cair yang diperoleh selanjutnya diuapkan menggunakan rotary evaporator. Hal ini dilakukan dengan tujuan mengurangi pelarut yang terdapat pada ekstrak sehingga ekstrak yang diperoleh adalah ekstrak yang lebih kental. Adapun hasil dari rendamen ekstrak yaitu 7,783%.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun kayu putih *M leucandendra* sebagai analgetik dilihat dari parameter fenotipe yaitu menjilat dan menghentakan kaki. Efektivitas dari daun kayu putih sebagai analgesik telah diteliti oleh peneliti terdahulu (Cahyaningsih & Suwarni, 2017), namun penelitian terkait efektivitas ekstrak

kayu putih sebagai analgesik masih belum pernah dilakukan.

Metode uji analgesic dalam penelitian ini menggunakan induksi formalin. Penyebab terjadinya nyeri pada pada formalin test karena adanya substansi P dan bradikinin yang ikut bermanifestasi dalam merangsang nyeri (Puspitasari et al., 2021), selain itu induksi formalin secara intraplantar dapat meningkatkan stimulasi saraf sensorik melalui aktivasi reseptor TRPA1 sehingga dapat menyebabkan respon nyeri bifasik (Romero et al., 2016).

Volume dan konsentrasi formalin yang diaplikasikan dalam penelitian cukup variatif, sedangkan konsentrasi yang sering digunakan dalam penelitian adalah 1-5%. Konsentrasi 15% digunakan pada penelitian dengan hewan coba berupa tikus, sedangkan konsentrasi sebesar 1-5% merupakan konsentrasi konvensional yang memicu efek perilaku menjilat, menghentak kaki dan menggigit, juga dapat menyebabkan perubahan histologi jangka panjang sebagaimana terlihat secara makroskopis, yaitu perubahan mulai pengelupasan hingga terbentuk scar jaringan yang terinduksi formalin (Chang et al., 2011)

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kayu putih *M leucandendra* dengan variasi dosis (10%, 20%, 40%) dan Metil Salisilat 30% menurunkan rata-rata hentakan kaki dan meningkatkan persen proteksi (Tabel 2). Semakin sedikit jumlah rata-rata hentakan kaki yang dihasilkan maka aktivitas analgesik semakin baik. Rata-rata hentakan kaki yang paling sedikit adalah pada kelompok uji yang diberikan ekstrak daun kayu putih dengan dosis 40% yaitu 11,3.

Kelompok uji kontrol positif menghasilkan rata-rata hentakan kaki yaitu 19,0. Untuk kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun kayu putih dengan dosis 10% menghasilkan rata-rata jumlah hentakan kaki yaitu 56,0 dan kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun kayu putih dengan dosis 20% menghasilkan rata-rata jumlah hentakan kaki yaitu 48,5 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kayu putih *M leucandendra* dengan variasi dosis (10%, 20%, 40%) dan Metil Salisilat 30% menurunkan rata-rata hentakan kaki dan meningkatkan persen proteksi (Tabel 2). Semakin sedikit jumlah rata-rata hentakan kaki yang dihasilkan maka aktivitas analgesik semakin baik. Rata-rata hentakan kaki yang paling sedikit adalah pada kelompok uji yang diberikan ekstrak daun kayu putih dengan dosis 40% yaitu

36,75. Kelompok uji kontrol positif menghasilkan rata-rata hentakan kaki yaitu 32,0. Untuk kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun kayu putih dengan dosis 10% menghasilkan rata-rata jumlah hentakan kaki yaitu 122,25 dan kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun kayu putih dengan dosis 20% menghasilkan rata-rata jumlah hentakan kaki yaitu 62,25 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Persen proteksi diperoleh dengan membandingkan rata-rata jumlah jilatan kelompok uji terhadap kelompok negatif (Amir et al., 2023). Berdasarkan tabel 2 dan 3 terlihat bahwa kelompok ekstrak daun kayu putih dengan dosis 40% memiliki persen proteksi terhadap nyeri yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok ekstrak dosis 10% dan 20%.

Hal ini disebabkan karena semakin tinggi dosis maka semakin banyak pula senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalamnya, begitupula sebaliknya semakin rendah dosis maka semakin sedikit pula senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalamnya. Semakin banyak metabolit sekunder dalam satu dosis, kemungkinan aktivitas analgesik yang diberikan juga lebih besar. Aksi analgesik dari ekstrak *M leucandendra* diasumsikan karena adanya kandungan metabolit sekunder seperti alkaloid dan flavanoid (Binugraheni et al., 2022).

Alkaloid memberikan efek analgesik dengan bekerja pada reseptor opioid untuk mengurangi persepsi nyeri dan respon emosional pada sistem saraf pusat (SSP) (Prabawati et al., 2021). Alkaloid opium yang berasal dari tumbuhan dapat meniru sifat farmakologis opioid dan oleh karena itu juga memberikan efek analgesik melalui otak (Souto et al., 2011)

Flavonoid berperan penting dalam menghambat nyeri, mekanisme kerja aktivitas analgesic dari flavonoid melibatkan penghambatan asam arakidonat yang dihasilkan oleh enzim siklooksigenase dan prostaglandin sehingga mengurangi rasa sakit (Lallo et al., 2020). Selain itu, flavonoid menghambat degranulasi neutrofil dan juga menghambat sitokin dan radikal bebas serta enzim yang berkontribusi terhadap respon inflamasi (Patel, 2008), karena menjilat dan menghentak kaki adalah parameter fenotip dari rasa sakit, kita dapat menyimpulkan bahwa ekstrak *M leucandendra* 40% mampu memberikan penurunan rasa sakit pada mencit yang diinduksi formalin 1% yang setara dengan krim metil salisilat 30%, sebagai analgesik topikal (Mewar et al., 2023)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucandendra*) memiliki efek sebagai analgetik pada konsentrasi 40% terhadap mencit jantan yang diinduksi formalin 1% serta dapat dijadikan sebagai dosis rujukan untuk pengembangan kedepannya

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada pihak STIKes Maluku Husada yang telah mawadahi penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini. Terimakasih pula kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amir, M. N., Aulia, R., Suardi, H., Hatifah, Z. A., Ismail, I., Raihan, M., & Evary, Y. M. (2023). Studi In Vivo Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) Sebagai Kandidat Obat Analgetik Terhadap Model Hewan Uji Mecit (*Mus musculus*). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(1), 139-147.
- Binugraheni, R., Ifandari, I., Mulyowati, T., Oktafiyani, N. T., & Khoirunnisaa, T. (2022). Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Daun Kayu Putih (*Melaleuca leucandendra* L.). Conference on Innovation in Health, Accounting and Management Sciences (CIHAMS).
- Cahyaningsih, E., & Suwarni, E. (2017). Uji Efek Analgesik Infusa Daun Kayu Putih (*Melaleuca trichostachya* Lindl.) Pada Mencit Jantan (*Mus musculus* L.). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 3(1).
- Cahyaningsih, E., Yuda, P. E. S. K., & Susanthi, I. M. (2018). Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Salam India (*Murraya koenigii* L) terhadap Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diinduksi Karagenan 1%. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 4(1).
- Chang, H.-Y., Sheu, M.-J., Yang, C.-H., Lu, T.-C., Chang, Y. S., Peng, W.-H., Huang, S.-S., & Huang, G.-J. (2011). Analgesic effects and the mechanisms of anti-inflammation of hispolon in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011(1), 478246.
- Elzahaf, R. A., Tashani, O. A., Unsworth, B. A., & Johnson, M. I. (2012). The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 28(7), 1221-1229.
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Lallo, S., Hardianti, B., Umar, H., Trisurani, W., Wahyuni, A., & Latifah, M. (2020). Aktivitas anti inflamasi dan penyembuhan luka dari ekstrak kulit batang murbei (*Morus alba* L.). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 6(1), 26-36.
- Mangampa, I., & Nugroho, T. E. (2015). Pengaruh Pemberian Natrium Diklofenak Dosis 1, 4 Mg/KgBB dan 2, 8 Mg/KgBB Terhadap Kadar Serum Kreatinin Tikus Wistar Faculty of Medicine].
- Mewar, D., Djabir, Y. Y., & Alam, G. (2023). Topical anti-inflammatory and analgesic activities of *Laportea decumana* (Roxb) Wedd extract cream in rats. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(5).
- Noor, K., & Anto, R. (2014). Potensi pengembangan industri minyak kayu putih. *Bogor: Departemen Kehutanan Badan penelitian dan Pengembangan Kehutanan Bogor*.
- Patel, J. M. (2008). A review of potential health benefits of flavonoids.
- Prabawati, R., Putro, W. A. S., La Goa, Y., Hardia, L., & Utami, D. P. (2021). The Effectiveness Test Of Wound Healing Daun Gatal (*Laportea Decumana*) Against Mice (*Mus Musculus* L). *Proceedings of the International Colloquium on Environmental Education*, 25-26.
- Puspitasari, V., Wahjuni, R. S., Saputro, A. L., Sahrial, I., & Hamid, P. A. W. (2021). Efektifitas Ekstrak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Terhadap Reaksi Licking Time Mencit Jantan yang Diinduksi Formalin. *Jurnal Medik Veteriner*, 4(2), 226-230.
- Rahayu, E. W., Nastiti, K., & Aryzki, S. (2024). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sungkai (*Peronema Canescens* Jack.) dari Desa Petuk Katimpun Kalimantan Tengah Sebagai Analgetik Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*): Effectiveness Test of Sungkai Leaf Extract (*Peronema Canescens* Jack.) from Petuk Katimpun Village, Central Kalimantan as Analgesic Against Male White Rats (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 10(1), 253-260.

- Romero, L., Merlos, M., & Vela, J. M. (2016). Antinociception by sigma-1 receptor antagonists: central and peripheral effects. *Advances in pharmacology*, 75, 179-215.
- Sinatra, J., & Siahaan, J. M. (2024). Potensi Labu Siam Sebagai Analgetik. *Majalah Ilmiah METHODODA*, 14(1), 8-16.
- Sommer, C. (2016). Exploring pain pathophysiology in patients. *Science*, 354(6312), 588-592.
- Souto, A. L., Tavares, J. F., Da Silva, M. S., Diniz, M. d. F. F. M., de Athayde-Filho, P. F., & Filho, J. M. B. (2011). Anti-inflammatory activity of alkaloids: an update from 2000 to 2010. *Molecules*, 16(10), 8515-8534.
- Sudradjat, S. E. (2020). Minyak kayu putih, obat alami dengan banyak khasiat: Tinjauan sistematis. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 26(2), 51-59.
- Treede, R.-D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain reports*, 3(2), e643.