

Kajian Efek Analgetik dan Toksisitas Subakut Dari Ekstrak Etanol Daun Kitolod (*Isotoma longiflora* L.) Pada Mencit Putih Jantan

(A Study of Analgetic Effect and Subacute Toxicity of Kitolod Leaf (*Isotoma longiflora* L.) Ethanolic Extract in Male White Mice)

Helmi Arifin*, Tesa Inmerka Alwi, Octy Aisyahharma & Dian Ayu Juwita

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

ABSTRACT: A study on the analgesic effect and subacute toxicity of kitolod leaf (*Isotoma longiflora* L. Presl.) ethanolic extract in male mice has been done. The experiment was conducted on 30 mice divided into 6 groups i.e. negative control, positive control, comparator (mefenamic acid 65 mg/kg), and the ethanolic extract of kitolod leaf at doses of 1, 2 and 4 g/kg. The extract was given orally for 15 days. Analgesic activity was tested on day 1st, 5th, 10th and 15th. Pain was induced by acetic acid 1% b/v iply 1% BW. The parameters observed was that the number of stretching animals with writhing test method. Subacute toxicity parameters were SGPT activity and serum creatinine level. The experimental animals were divided into 4 groups i.e. control group given Na CMC and ethanolic extracts of kitolod leaf groups with a dose of 1, 2, 4 g/kgBW, given orally for 15 days. The activity of SGPT and serum creatinine level were measured on day 1st, 5th, 10th and 15th using a spectrophotometer. The research conducted found that kitolod leaf extract was proved effective as analgesic seen from the decrease in the number of strains of animals tested compared with the control. The greater the dose and the duration of administration, the analgesic activity of this extract is better. The ethanolic extract of kitolod leaf showed no effect on the activity of SGPT and serum creatinine level. This was seen in the absence of significant differences in the activity of SGPT and serum creatinine levels of the test group compared with the control group. Ethanolic extract of kitolod leaf has been proven active as analgesic and safe in use for 15 days.

Keywords: Kitolod (*Isotoma longiflora* L. Presl.); analgesic activity; subacute toxicity.

ABSTRAK: Penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L. Presl.) terhadap aktivitas analgetik dan uji toksisitas pada mencit putih jantan telah dilakukan.. Hewan percobaan terdiri dari 30 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, pembanding (Asam mefenamat 65 mg/kg BB), dan ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 1; 2 dan 4 g/kg BB. Asam mefenamat dan ekstrak etanol daun kitolod diberikan secara oral selama 15 hari. Aktivitas stimulasi diuji pada hari ke-1, ke-5, ke-10, dan ke-15. Parameter yang diamati yaitu jumlah geliat hewan dengan metode *writhing test*. Pada pengujian aktivitas SGPT dan kadar kreatinin serum, hewan percobaan dibagi menjadi 4 kelompok (15 ekor/kelompok) yaitu kelompok kontrol yang diberikan Na CMC dan kelompok ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 1, 2, 4 g/kg BB. Sediaan diberikan selama 15 hari secara oral. Aktivitas SGPT dan kadar kreatinin serum diukur dari serum pada hari ke-5, ke-10, dan ke-15 dengan menggunakan spektrofotometer microplate. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kitolod dosis 1; 2; 4 g/kgBB dan lama pemberian mempengaruhi aktivitas analgetik (Sig < 0,05), dimana aktivitas terbesar ditunjukkan oleh ekstrak etanol daun kitolod dosis 4 g/kg BB. Ekstrak etanol daun kitolod terbukti tidak memberikan pengaruh terhadap aktivitas SGPT dan kadar kreatinin serum. Hal ini dilihat dari tidak adanya perbedaan yang signifikan aktivitas SGPT dan kadar kreatinin serum kelompok uji dibandingkan dengan kelompok kontrol (Sig > 0,05).

Kata kunci: Kitolod (*Isotoma longiflora* L. Presl.), analgetik, toksisitas subakut.

Pendahuluan

Indonesia memiliki banyak kekayaan sumber daya alam dimana secara turun-temurun telah mengenal pengobatan secara tradisional, yang berasal dari tumbuhan, hewan dan mineral. Pengetahuan mengenai tumbuhan asli Indonesia yang sudah sejak dahulu digunakan untuk obat di wilayah atau suku tertentu inilah yang kemudian dikenal sebagai tanaman obat tradisional Indonesia. Hal tersebut

yang menjadi awal perkembangan ilmu pengetahuan tentang tanaman obat di Indonesia^[1].

Kitolod (*Isotoma longiflora*) merupakan salah satu jenis tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Tanaman ini berasal dari Hindia Barat, merupakan tanaman liar yang bisa tumbuh disela-sela bebatuan yang lembab, bahkan diareal tanaman hias, sehingga sering dianggap sebagai

Access this article



*Corresponding Author: Helmi Arifin

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Jalan Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Kota Padang, Sumatera Barat 25163 | Email: helmiunand@gmail.com

gulma. Berdasarkan pengalaman empiris yang beredar di masyarakat, tanaman kitolod memang terbukti dapat digunakan sebagai obat tradisional, antara lain untuk mengobati asma, bronkhitis, radang tenggorokan, luka, obat anti kanker, obat mata, antineoplastik, anti-inflamasi, hemostasis, analgetik. Beberapa bahan kimia yang terdapat dalam tanaman kitolod adalah senyawa alkaloid yaitu lobelin, lobelamin, isotomin, dan untuk daun kitolod memiliki kandungan alkaloid, saponin, flavonoida, dan polifenol[2-4].

Nyeri adalah pengalaman sensori dan emosi yang tidak menyenangkan dan berhubungan dengan kerusakan jaringan atau potensial terjadi kerusakan jaringan. Rasa nyeri merupakan masalah yang umum terjadi pada masyarakat dan salah satu penyebab paling sering bagi pasien datang berobat ke dokter, karena rasa nyeri mengganggu fungsi sosial dan kualitas hidup bagi penderitanya[5]. Walaupun dalam dunia medis nyeri merupakan hal yang sering terjadi, tetapi pengetahuan masyarakat tentang nyeri sangat sedikit. Nyeri dapat dihilangkan dengan penggunaan obat analgetik. Analgetik atau obat penghalang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran[6].

Konsentrasi enzim ALT/SGPT yang tinggi terdapat pada hati. ALT/SGPT juga terdapat pada jantung, otot dan ginjal. ALT lebih banyak terdapat dalam hati dibandingkan jaringan otot jantung dan lebih spesifik menunjukkan fungsi hati daripada AST. ALT/SGPT berguna untuk diagnosa penyakit hati dan memantau lamanya pengobatan penyakit hepatic, sirosis postneurotik dan efek hepatotoksik obat[7].

Kreatinin dihasilkan selama kontraksi otot skeletal melalui pemecahan kreatinin fosfat. Konsentrasi kreatinin dalam darah sebagai indikator fungsi ginjal. Pada kondisi fungsi ginjal normal, kreatinin dalam darah ada dalam jumlah konstan. Nilainya akan meningkat pada penurunan fungsi ginjal. Serum kreatinin berasal dari masa otot, tidak dipengaruhi oleh diet, atau aktivitas dan diekskresi seluruhnya melalui glomerulus. Tes kreatinin berguna untuk mendiagnosa fungsi ginjal karena nilainya mendekati glomerular filtration rate (GFR)[7].

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L. Presl.) terhadap aktivitas analgetik dan toksisitas subakutnya pada mencit putih jantan.

Metode Penelitian

Bahan

Daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.), etanol 70 % (PT Bratachem), Na CMC (*Sodium Carboxy methyl cellulose*) (PT Bratachem), asam asetat, asam mefenamat, serum mencit,

reagen analisa SGPT dan kreatinin serum.

Prosedur Penelitian

A. Penyiapan Ekstrak Daun Kitolod

Serbuk daun bandotan ditimbang sebanyak 452 gram dimasukkan kedalam botol gelap, kemudian ditambahkan etanol 70 % senyawa 4520 mL. Rendam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Saring sehingga didapatkan maserat 1. Ulangi proses penyarian sekurang-kurangnya dua kali dengan jumlah pelarut yang sama. Kumpulkan semua maserat dan uapkan dengan alat *Rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental.

% Rendemen = "Berat ekstrak kental" / "Berat simplisia kering" " x 100 %"

B. Penyiapan Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan yang sehat dengan berat badan 20-30 g kurang lebih berumur 2-3 bulan, sebanyak 30 ekor. Sebelum penelitian dilakukan, mencit diaklimatisasi selama 7 hari. Hewan dinyatakan sehat apabila penyimpangan berat badan sebelum dan sesudah diadaptasikan tidak lebih dari 10% dan secara visual menunjukkan perilaku normal

C. Pengelompokan Hewan Uji

1. Uji Analgetik

Sebelum diberi perlakuan masing masing mencit ditimbang lalu mencit dibagi 5 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit, dengan perlakuan sebagai berikut ; kelompok I kontrol negatif: hanya diberi suspensi Na CMC 0,5 %; kelompok II (pembanding): diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB; kelompok III kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 1 g/kg BB; kelompok IV kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 2 g/kg BB; dan kelompok V kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 4 g/kg BB. Parameter berupa jumlah geliat diamati pada hari ke 1, 5, 10 dan 15 [8].

2. Toksisitas

Hewan sebanyak 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 15 ekor mencit, dengan perlakuan sebagai berikut, kelompok I kontrol: hanya diberi suspensi Na CMC 0,5 %; kelompok II: kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 1g/Kg BB; kelompok III: kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 2g/Kg BB; kelompok IV: kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol daun kitolod

dengan dosis 4g/Kg BB. Tiap kelompok dikorbankan 5 ekor hewan untuk mengamati kedua parameter pada hari ke 5, 10 dan 15 [9].

D. Pengujian aktivitas analgetik

Uji aktivitas analgetik menggunakan metoda (*writhing test*). Pemberian zat kimia secara intraperitoneal (i.p) yang dapat memberikan respon yang khas pada mencit, yaitu adanya gerakan peregangannya berupa kontraksi dari dinding perut, kaki ditarik ke belakang sehingga abdomen menyentuh dasar dari ruang yang ditempatinya. Gejala ini dinamakan writhing atau peregangannya yang dapat dihitung secara kuantitatif. Penilaian obat dilakukan berdasarkan kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri setelah diinduksi zat kimia pada hewan percobaan. Zat kimia yang sering digunakan sebagai iritan adalah asam asetat dan fenil p-benzokuinon [10].

E. Pengujian aktivitas SGPT

Pengujian pengaruh ekstrak kitolod terhadap aktivitas SGPT dengan cara: Campurkan 8 ml reagen I dan 2 ml reagen II. Serum 200 µl (0,2 ml) di pipet dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan tambahkan reagen sebanyak 1000 µl, kemudian vortex. Setelah 1 menit, serapan diukur dengan *microplate spectrophotometer* setiap menit selama 3 menit, kemudian hitung selisih rata-rata serapan tiap menit. Dengan panjang gelombang 340 nm. Kadar SGPT (U/L) = $\Delta A / \text{menit} \times F$

Keterangan:

$\Delta A / \text{menit}$: Rataan perubahan absorban tiap menit

$\Delta A / \text{menit} = ((\text{Abs } 2 - \text{Abs } 1) + (\text{Abs } 3 - \text{Abs } 2)) / 2$ [9]

Abs1 = absorban sampel pada menit ke 1

Abs2 = absorban sampel pada menit ke 2

Abs3 = absorban sampel pada menit ke 3

F. Pengujian Kadar Kreatinin Serum

Pengujian pengaruh ekstrak kitolod terhadap kadar kreatinin serum dengan cara: larutkan NaOH dengan aquades (1:4). Campurkan asam pikrat dan larutan NaOH (1:1). 100 µl serum dipipet, dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Ditambah reagen sebanyak 1000 µl, di vortex. Ukur absorban sampel pada menit pertama dan ketiga dengan *microplate spectrophotometer*. Panjang gelombang yang digunakan yaitu 492 nm.

$\text{Scr} = (\text{As}2 - \text{As}1) / (\text{Ast}2 - \text{Ast}1) \times \text{konsentrasi standar}$ [11]

Keterangan:

Scr : kadar kreatinin serum (mg/dl)

As1: absorban sampel pada menit ke 1

As2 : absorban sampel pada menit ke 2

Ast1: absorban standar pada menit ke 1

Ast2: absorban standar pada menit ke 2

Hasil dan Diskusi

Simplisia yang telah diserbukkan kemudian di karakterisasi sehingga didapatkan susut pengeringan sebesar 8,72 %, abu total 5,65 %, hasil yang diperoleh telah sesuai dengan yang ditetapkan dalam buku Farmakope Herbal Indonesia untuk simplisia dimana susut pengeringan tidak lebih dari 10 %, abu total tidak lebih dari 6 % [12].

Proses ekstraksi daun kitolod dilakukan dengan metoda maserasi. Maserasi dipilih karena tidak memerlukan perlakuan khusus, pengerjaannya mudah, sederhana dan tidak memerlukan pemanasan sehingga baik untuk simplisia yang mengandung zat aktif yang tidak tahan terhadap pemanasan. Proses maserasi ini menggunakan botol kaca berwarna coklat dan ditempat terlindung cahaya. Hal ini bertujuan untuk menghindari terjadinya penguraian struktur zat aktif terutama untuk senyawa yang kurang stabil terhadap cahaya. Sampel dimaserasi menggunakan etanol 70% karena yang digunakan sampel kering yang memiliki kandungan air yang relatif sedikit. Adanya kandungan air sebanyak 30% dari pelarut ini berfungsi untuk membantu memecahkan dinding sel sehingga penetrasi etanol ke dalam sel lebih cepat dan optimal.

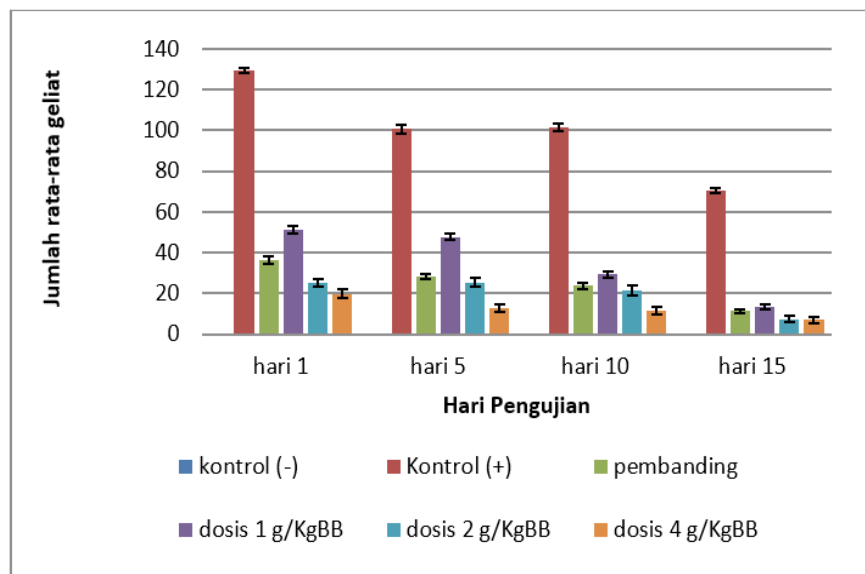
Hasil karakterisasi ekstrak (Tabel 1) telah memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia untuk ekstrak dimana warna coklat kehitaman, rasa pahit dan kelat, bau khas, bentuk berupa ekstrak kental, hasil rendemen tidak kurang dari 9,61 %, abu total tidak lebih dari 1,20 [13].

Sebagai pembanding digunakan asam mefenamat 65 mg/kg BB12, dari grafik terlihat bahwa jumlah geliat terbanyak terdapat pada hari pertama pengujian. Jumlah geliat pada pengujian berangsur menurun pada hari ke lima, sepuluh, dan hari ke 15. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak etanol daun kitolod memberikan efek analgetik semakin baik setelah diberikan selama 15 hari, atau dapat dikatakan bahwa semakin lama waktu pemberian ekstrak etanol daun kitolod, aktivitas analgetiknya akan semakin baik pula yang dilihat dari penurunan jumlah geliat hewan uji.

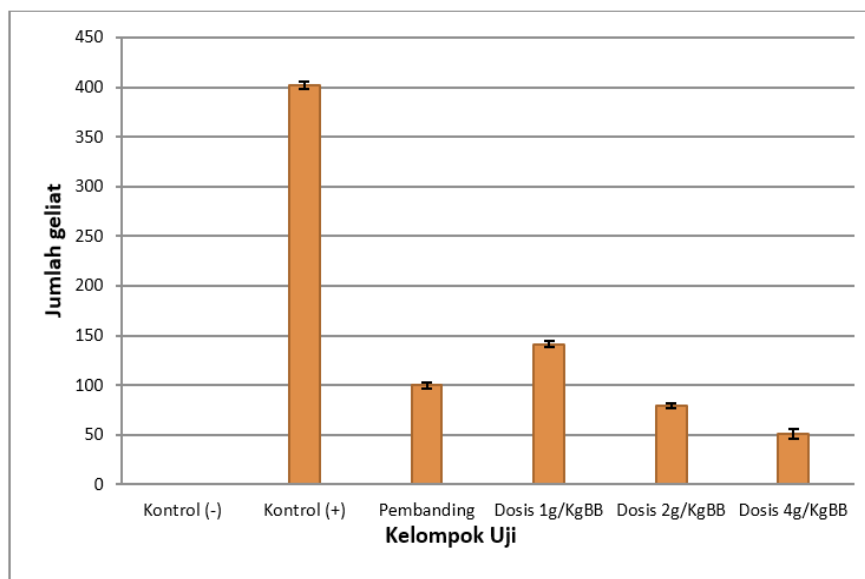
Pada [gambar 2](#) terlihat bahwa kelompok kontrol positif memiliki rata-rata kumulatif geliat paling tinggi bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, yaitu 402 kali geliat. Sedangkan kelompok dosis 4g/kg BB memiliki rata-rata kumulatif paling rendah bila dibandingkan dengan kelompok pembanding dan kelompok dosis lainnya yaitu 51,20 kali geliat. Penurunan

Tabel 1. Hasil Karakterisasi ekstrak etanol daun Kitolod (*Isotoma longiflora* L.)

Pemeriksaan	Hasil
warna	coklat kehitaman
rasa	pahit dan kelat
bau	khas
bentuk	kental
rendemen	10,15%
abu total	5,65%



Gambar 1. Jumlah Rerata Geliat Hewan Uji Pada Hari ke 1, 5, 10 dan 15



Gambar 2. Jumlah kumulatif geliat selama pengujian

jumlah geliat ini dapat dikarekan zat uji telah terakumulasi dalam darah dan fisiologis tubuh hewan telah mulai resisten dengan rasa sakit yang disebabkan oleh induksi asam asetat[14].

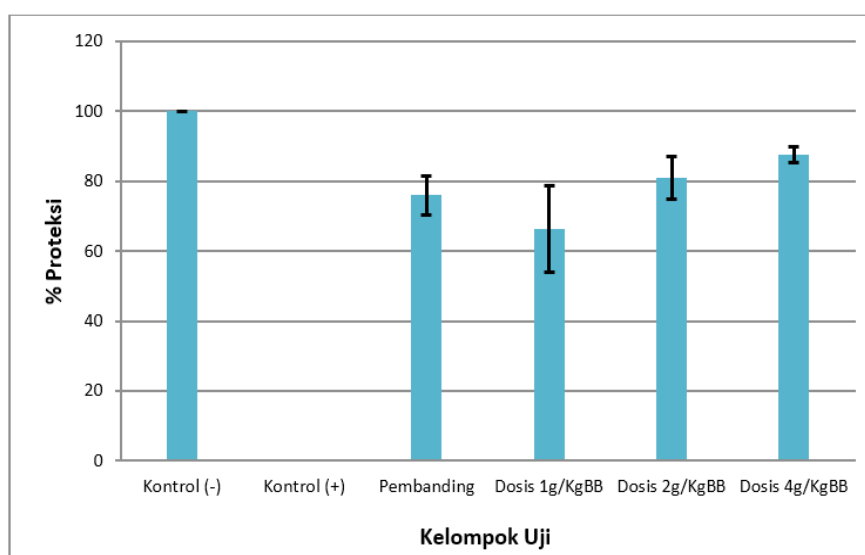
Pada gambar 3, terlihat bahwa kelompok dosis 4g/KgBB memiliki peresentase proteksi yang paling tinggi yaitu 87,65%. Sedangkan kelompok pembanding hanya memiliki persentase proteksi sebesar 76,00%, dimana masih lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok dosis 2g/KgBB yaitu 80,96%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kitolod dengan dosis 4g/KgBB memiliki daya analgetik paling tinggi jika dibandingkan dengan kelompok pembanding dan kelompok uji lainnya. Dilihat dari penurunan jumlah geliat dan persentase proteksi pada kelompok dosis uji, dapat disimpulkan bahwa semakin besar dosis ekstrak etanol daun kitolod yang diberikan maka aktivitas analgetiknya semakin baik.

Senyawa yang diduga bertanggung jawab dalam efek analgesik adalah flavonoid. Selain dari flavonoid, senyawa lain yang diduga memberikan efek analgesik adalah alkaloid, karena beberapa alkaloid menunjukkan aktivitas analgetik. Flavonoid diketahui mempunyai berbagai aktivitas, salah satunya menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase yang memegang peran penting dalam pelepasan mediator nyeri[15]. Sehingga dengan adanya hambatan pada kedua enzim tersebut, maka akibatnya rasa nyeri yang disebabkan oleh induksi asam asetat dapat dikurangi.

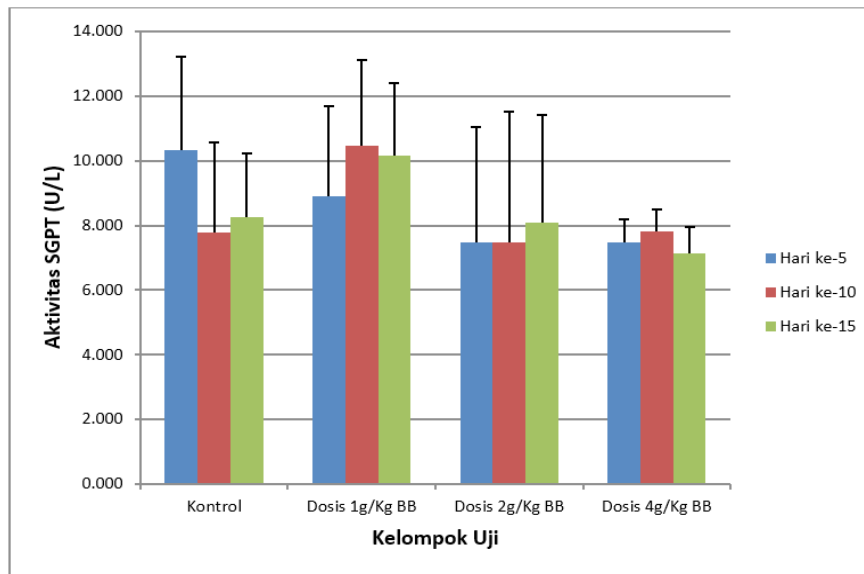
Dari ketiga variasi dosis, dosis 4g/KgBB memiliki aktivitas dan daya analgetik paling baik, dosis optimal dari ketiga variasi dosis. Nilai persentase proteksi ekstrak etanol 70% daun kitolod dosis 4g/KgBB lebih tinggi jika dibandingkan dengan asam mefenamat sebagai obat pembanding, begitu pula dengan dosis 2g/KgBB memiliki nilai persentase proteksi lebih tinggi dari asam mefenamat meskipun tidak berbeda signifikan secara statistik. Apabila dibandingkan dengan penelitian lain dengan metode yang sama, ekstrak etanol daun kitolod dosis 1g/KgBB, 2g/KgBB, dan 4 g/KgBB sudah memiliki efek analgetik, sedangkan pada ekstrak etanol daun lobelia (*Lobelia nicotianaefolia*) memiliki efek analgetik pada dosis 200 mg/KgBB[16].

Pengujian aktivitas SGPT dengan 4 kelompok hewan percobaan, 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok dosis yang diberi ekstrak etanol daun kitolod ,yaitu dosis 1, 2, dan 4g/kg BB (Gambar 4). Aktivitas SGPT tertinggi terdapat pada hari ke-10 dosis 1g/Kg BB dan terendah pada hari ke-15 dosis 4g/Kg BB

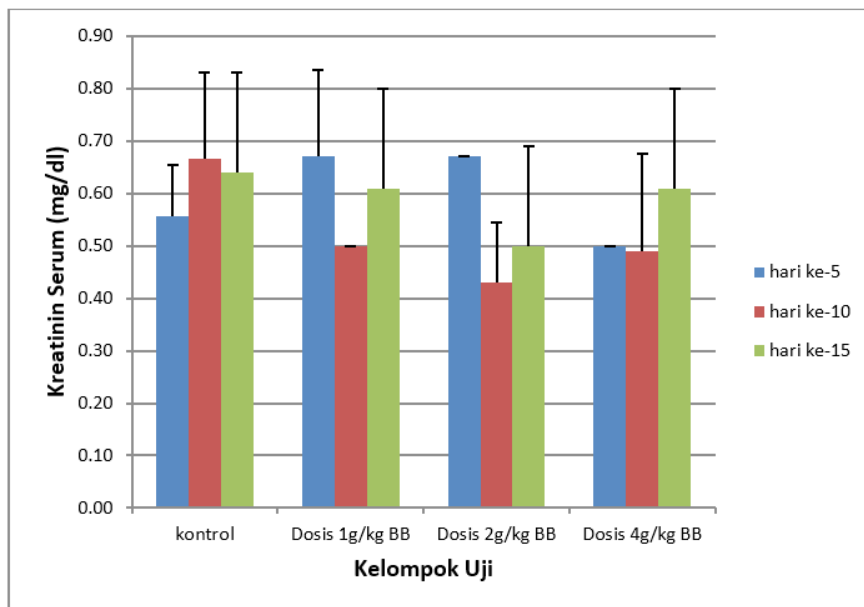
Pengujian kadar kreatinin serum dengan 4 kelompok hewan percobaan, 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok dosis yang diberi ekstrak etanol daun kitolod, yaitu dosis 1, 2, dan 4g/kg BB (Gambar 5). Kadar kreatinin serum tertinggi terdapat pada hari ke-10 kontrol dan hari ke-5 dosis 1g/Kg BB dan 2 g/Kg BB. Kadar kreatinin serum terendah pada hari ke-10 dosis 2g/Kg BB.



Gambar 3. Rerata persentase proteksi pada masing-masing kelompok selama pengujian



Gambar 4. Hubungan Aktivitas SGPT dengan Dosis Ekstrak Etanol Daun Kitolod Pada Hari ke 5, 10, dan 15



Gambar 5. Hubungan kadar kreatinin serum dengan Dosis Ekstrak Etanol Daun Kitolod Pada Hari ke 5, 10, dan 15

Pengujian aktivitas SGPT dan kadar kreatinin serum diuji secara statistik dengan menggunakan uji anova dua arah dan dilanjutkan dengan uji duncan. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah masing-masing kelompok perlakuan mempunyai perbedaan yang signifikan. Dari hasil pengujian aktivitas SGPT kelompok uji didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Dan lama pemberian memberikan hasil sama, yaitu ($P > 0,05$). Hal ini berarti faktor perbedaan dosis tiap kelompok dan lama pemberian tidak memberikan pengaruh terhadap aktivitas SGPT.

Hasil pengujian kadar kreatinin serum kelompok uji didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Dan lama pemberian memberikan hasil sama, yaitu ($P > 0,05$). Hal ini berarti faktor perbedaan dosis tiap kelompok dan lama pemberian tidak memberikan pengaruh terhadap kadar kreatinin serum. Kadar kreatinin serum meningkat apabila laju filtrasi glomerulus (LFG) telah menurun dibawah 70% dari normal[17]. Kreatinin merupakan indikator kerusakan ginjal yang efektif karena kadar kreatinin dalam darah lebih stabil[18].

Aktivitas SGPT meningkat merupakan salah satu parameter kerusakan hati[19]. Aktivitas normal SGPT mencit adalah 2,1-23,8 U/L[20]. Aktivitas SGPT yang didapatkan berada dalam rentang normal. Dan kadar kreatinin serum meningkat merupakan salah satu parameter kerusakan fungsi ginjal[9]. Kadar normal kreatinin serum mencit adalah 0,2-0,9 mg/dl[21]. Kadar kreatinin serum yang didapatkan berada pada rentang normal.

Kesimpulan

Ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L. Presl.) dosis 1g/KgBB, 2g/KgBB, 4g/KgBB memiliki aktivitas analgetik pada mencit putih jantan yang diinduksi asam asetat, dengan persentase proteksi berturut-turut 66,37%, 80,96%, dan 87,65%. Konsentrasi ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L. Presl.) yang memiliki aktivitas analgetik paling baik adalah dosis 4g/KgBB, dan merupakan dosis optimal dibandingkan dengan asam mefenamat dan dosis uji lainnya. Pemberian ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora*) dengan berbagai variasi dosis dan lama pemberian tidak memberikan pengaruh terhadap aktivitas SGPT dan kreatinin serum mencit putih jantan.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Dipa Fakultas Farmasi Universitas Andalas, No. 16/UN.16.10/DPPKM/FFARMASI/2018.

Referensi

- [1]. Siswanto, YW. Penanganan Hasil Panen Tanaman Obat Komersial. Trubus Agriwidya; 1997.
- [2]. Wijayakusuma, H.M. Tanaman obat di Indonesia. (Jilid 1). Jakarta: Prestasi insan Indonesia. 1999.
- [3]. Hariana, A. Tumbuhan Obat dan Khasiatnya. Jakarta : Penebar Swadaya Wisma Hijau; 2008.
- [4]. Dalimartha, S. Atlas tumbuhan obat Indonesia. (Jilid 2). Jakarta: Trubus Agriwidya. 2000.
- [5]. Morgan, GE, et al. Pain Managment dalam : Clinical Anesthesiology. New York : Mc. Graw-Hill Company USA; 2006.
- [6]. Meyer RA, Ringkamp M. Peripheral neural mechanism of nociception. Dalam: Textbook of Pain (5th ed.). China : Churchill Livingstone. 2006.
- [7]. Kemenkes RI. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Jakarta, Indonesia: Kemenkes RI; 2011.
- [8]. Gupta, M., U.K. Mazumder, R.S. Kumar dan T.S. Kumar. Studies on Anti-inflammatory, Analgesic and Antipyretic Properties of Methanol Extract of *Caesalpinia bonducella* leaves in Experimental Animal Models, Iranian J. Pharmacology & Therapeutics. Calcutta, India: Razi Institute for Drug Research. 2003.
- [9]. Nugrahani DA, Sofia V. Analisis SGPT-SGOT ekstrak etanol daging buah pare (*Momordica charantia* L.) pada tikus jantan putih galur wistar. Jurnal Ilmiah Kefarmasian. 2011;1(2):43-49.
- [10]. Carvalho JCT, L.S. Santus,. Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of The Crude Extracts from Stem Bark of *Bauhinia Guianensis*. Dalam : journal Pharmaceutical Biology (Vol37, No 4). New York : Oxford University Press. 1999.
- [11]. Suryati S, Dillasamola D, Rahadantari F. Pengaruh ekstrak etanol daun *Veronia amygdalina*, Del terhadap kadar kreatinin serum mencit putih jantan. Jurnal Sains Farmasi dan Klinik. 2016;3(1).
- [12]. Tjay, T. H., & Rahardja, K. Obat-obat penting. (Edisi keenam). Jakarta: PT. Elex Media Komputindo. 2008.
- [13]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Herbal Indonesia. (Edisi I). Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia. 2011.
- [14]. Sulistyawati, Rini, Pramita YP. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap Aktivitas Analgesik dan Antiinflamasi melalui Ekspresi Enzim Siklooksigenase. 2016.
- [15]. Simanjuntak K. Peran Antioksidan Flavonoid. Dalam Meningkatkan Kesehatan. Bina Widya. 2012.
- [16]. Vigneshwaran V, Somegawda M, Pramod, SN. Pharmacological Evaluation of Analgesic and Antivenom Potential from the Leaves of Folk Medicinal Plant *Lobelia nicotianaefolia*. J. Research Gate, India: Karnataka, Kuvempu University. 2014.
- [17]. Purnomo, Basuki B. Dasar-dasar Urologi. Jakarta, Sagung Seto; 2011.
- [18]. Doloksaribu, Bernike. Pengaruh proteksi vitamin C terhadap kadar ureum, kreatinin, dan gambaran histopatologis ginjal mencit yang dipapar plumbum. Tesis. Universitas Sumatera Utara, Medan. 2008.
- [19]. Corwin EJ. Buku Saku Patofisiologi (Edisi 3). Jakarta, Indonesia: EGC; 2009.
- [20]. Smith JB, Mangkoewidjojo S. Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis. Penerbit Universitas Indonesia; 1988.
- [21]. Hall RL. Clinical pathology of laboratory animals in animal model in toxicology second edition. USA: CRC Press; 2007



Copyright © 2018 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)