



Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Jeruk Limau (*Citrus amblycarpa* (Haskk.) Ocshe) pada Mencit Jantan Galur Balb/C dengan Metode *Hot Plate*

Cahyaningsih, N.K.¹, Satriawati, D.A.¹, Wicaksana, I.G.P.A.P.¹, Yulita, S.¹, Sukarmini, N.N.F.¹, Astuti, N.K.W.¹, Yadnya-Putra, A.A.G.R.¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana
Corresponden: kmgcahyani@gmail.com

ABSTRAK

NSAID menjadi salah satu pilihan terapi untuk menghilangkan rasa nyeri. Namun, penggunaannya dalam jangka panjang dapat memicu efek samping yaitu pendarahan gastrointestinal. Oleh karena itu, diperlukan analgesik alternatif yang memiliki efek terapi yang sama dan efek samping yang lebih rendah. Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai analgesik alternatif adalah Jeruk Limau (*Citrus amblycarpa*) yang dimanfaatkan sebagai obat kesemutan dan kram secara empiris. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui aktivitas analgesik pada ekstrak etanol daun *Citrus amblycarpa* sebagai analgesik pada mencit putih jantan galur balb/c. Salah satu metode yang digunakan dalam pengujian aktivitas analgesik adalah metode *Hot Plate*. Penelitian dilakukan dengan membagi 30 ekor mencit ke dalam 6 kelompok kemudian masing-masing kelompok diberikan suspensi uji yang terdiri dari CMC-Na 1% sebagai kontrol negatif, suspensi natrium diklofenak dosis 6,5 mg/kgBB sebagai kontrol positif, dan suspensi ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* dengan variasi dosis 100mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB. Hewan uji ditempatkan di atas *Hot Plate* dengan suhu 70°C pada 30 menit setelah pemberian suspensi uji dan diamati waktu respon mencit terhadap panas setiap 30 menit selama 3 jam. Hasil uji kadar air serbuk simplisia daun *C. amblycarpa* adalah $4,492 \pm 0,0436\%$ (b/b), persentase rendemen ekstrak metode maserasi adalah 21,403% (b/b). Berdasarkan hasil uji aktivitas analgesik ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak dosis 100, 300, dan 500 mg/kgBB memberikan aktivitas analgesik terhadap mencit dibandingkan dengan kontrol negatif (CMC-Na 1%) dengan nilai ED₅₀ sebesar 306,667 mg/kgBB.

Kata kunci: *C. amblycarpa*, Daun, Analgesik, Mencit Balb/c, *Hot Plate*

ABSTRACT

NSAIDs become one of the therapeutic options to relieve pain. However, if it is used for long term, the side effects such as gastrointestinal bleeding can be caused. Therefore, an alternative analgesic which has the same therapeutic effect and lower side effects are required. One of the plants that has a potential as an alternative analgesic is Lime (*Citrus amblycarpa*) which is used as an empirical medicine of tingling and cramps. This study aims to know the analgesic activity of the ethanol extract in *Citrus amblycarpa* leaves as an analgesic on white male mouse balb/c. One of the methods used in testing analgesic activity is the *Hot Plate* method. The study was conducted by dividing 30 mice into 6 groups and then each group was given a test suspension consisting of 1% CMC-Na as negative control, diclofenac sodium suspension with a dose of 6,5 mg/kgBW as positive control, and suspension of ethanol extract of *C. amblycarpa* leaves with a dose of 100, 300 and 500 mg/kgBW. The tested animals were placed on *Hot Plate* with a temperature of 70°C at 30 minutes after the suspension is given and the observation of mice's time response to heat was done every 30 minutes for 3 hours. The result of water content of *C. amblycarpa* leaves simplicia powder was $4,492 \pm 0,0436\%$ (w/w), the percentage of rendement of the extract with maceration method was 21,403% (w/w). Based on the results of analgesic test, it can be concluded that giving extract with a dose of 100, 300, and 500 mg/kgBW presents analgesic activity in mice compared with the negative control (CMC-Na 1%) and its ED₅₀ value was 306,667 mg/kgBW.

Keywords: *C. amblycarpa*, Leaves, Analgesics, Balb/c Mice, *Hot Plate*



1. PENDAHULUAN

Nyeri didefinisikan sebagai sensasi yang tidak nyaman dimana banyak penyakit yang dialami oleh masyarakat disertai oleh rasa nyeri. Rasa nyeri akan menyebabkan terbatasnya aktivitas yang dapat dilakukan oleh pasien dan berujung pada penurunan kualitas hidup. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya menghilangkan rasa nyeri pada pasien untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mengembalikan kondisi pasien seperti semula (Kumar dan Svaha, 2011; WHO, 2012).

Terapi yang direkomendasikan untuk mengurangi rasa nyeri umumnya NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*) (WHO, 2012). NSAID umumnya dikombinasikan dengan obat-obatan golongan opioid untuk menghilangkan nyeri kronis (Lukman dan Harjanto, 2007), namun NSAID dapat memicu timbulnya efek samping yang tidak diinginkan apabila dikonsumsi dalam jangka panjang. Salah satu obat NSAID yang sering digunakan pada pasien osteoarthritis adalah natrium diklofenak yang dapat memicu efek samping pendarahan gastrointestinal apabila dikonsumsi dalam 1 tahun dengan dosis lazim yaitu 75 atau 100 mg per hari (Miller *et al.*, 2002).

Efek samping yang timbul dari penggunaan analgesik berkepanjangan menjadi dorongan bagi peneliti untuk mengembangkan analgesik alternatif dengan efektivitas lebih baik dan efek samping yang lebih rendah. Penelitian terhadap bahan alam telah banyak dilakukan untuk mengembangkan analgesik dengan aktivitas yang sama dengan efek samping yang lebih rendah.

Tanaman obat yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan analgesik adalah daun jeruk limau (*Citrus amblycarpa* (Hassk.) Osche). Belum ditemukan hasil penelitian terkait senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman jeruk limau, namun secara umum kandungan senyawa pada daun jeruk terdiri atas flavonoid, saponin, dan steroid (Adrianto *et al.*, 2014). Senyawa yang telah diketahui memiliki

aktivitas analgesik adalah senyawa flavonoid yaitu hesperidin yang terkandung pada tanaman genus Citrus (Vabeiryureilai, *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti ingin mengetahui aktivitas antipiretik ekstrak etanol daun jeruk limau (*C. amblycarpa* (Hassk.) Osche) terhadap mencit jantan galur balb/c (*Mus musculus*) dengan metode *hot plate*.

2. BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam uji aktivitas analgesik adalah CMC-Na, akuades, dan natrium diklofenak. Peralatan yang digunakan adalah Oven (Binder®), blender, *Hot Plate* (Fisher Scientific), *Vacuum Rotatory Evaporator* (Eyela®), Seperangkat alat-alat gelas (Pyrex®), Sonde, timbangan analitik (AND®), toples, bak plastik, kotak kaca pengamat geliat, stopwatch, dan seperangkat komputer dengan software SPSS dan Ms. Office.

Metode

Desain Penelitian

Penelitian bersifat eksperimental murni dimana dilakukan perlakuan terhadap subjek uji dan bersifat eksploratif.

Persiapan Bahan Uji

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun jeruk limau (*Citrus amblycarpa* (Hassk.) Osche) yang diperoleh dari daerah Banjar Tegenungan, Desa Kemenuh, Kecamatan Sukawati. Determinasi tanaman dilakukan di Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya 'Eka Karya' – Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), Candikuning, Tabanan, Bali. Daun dibersihkan dengan air bersih kemudian diangin-anginkan dan dihaluskan hingga diperoleh serbuk kering. Serbuk kering daun jeruk limau sebanyak 500 g dimaserasi dengan etanol 70%, kemudian disaring. Maserat yang diperoleh diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* di Laboratorium Fitokimia, Program Studi Farmasi, Fakultas



Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana.

Pengujian Aktivitas Analgetik

Pengujian aktivitas analgesik ekstrak etanol daun jeruk limau (*Citrus amblycarpa*) dilakukan terhadap 30 ekor mencit jantan galur Balb/c dengan kriteria berumur 35-60 hari, berat badan 18-35 gr, sehat dan tidak stress (aktivitas normal) yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan. Sebelum perlakuan, hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari dan puasa selama 18 jam (diberi minum *ad libitum*). Pada hari pengujian, masing-masing hewan uji diberikan perlakuan sesuai dengan kelompoknya. Berikut merupakan tabel perlakuan hewan uji tiap kelompok:

Tabel 1. Perlakuan kelompok uji

Kelompok Uji	Perlakuan
1	Suspensi CMC-Na 1% b/v secara peroral tanpa diinduksi nyeri (Kelompok normal)
2	Suspensi CMC-Na 1% b/v secara peroral (Kontrol negatif)
3	Suspensi Na-Diklofenak secara peroral (Kontrol positif)
4	Suspensi ekstrak etanol daun <i>C. amblycarpa</i> 100 mg/kgBB (Dosis I)
5	Suspensi ekstrak etanol daun <i>C. amblycarpa</i> 300 mg/kgBB (Dosis II)
6	Suspensi ekstrak etanol daun <i>C. amblycarpa</i> 500 mg/kgBB (Dosis III)

Setelah 30 menit diberi perlakuan, hewan uji kecuali kelompok 1 ditempatkan di atas *Hot Plate* dengan suhu 70°C. Waktu yang terlewat antara penempatan hewan di piring panas dan adanya perilaku menjilati telapak kaki, gemetar, atau melompat dari permukaan dicatat sebagai respon latensi dalam hitungan detik. Kemudian diukur waktu reaksi dari perilaku pertama yang ditimbulkan dimana respon yang diamati adalah menjilati telapak kaki. Pengukuran dilakukan setiap 30 menit selama 180 menit dengan waktu *cut-off* untuk

latensi plat panas ditetapkan pada 15 detik (Sivananda et al., 2013).

Selanjutnya dilakukan perhitungan aktivitas analgesik menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{ Aktivitas Analgesik} = \frac{T-K}{C-K} \times 100$$

Keterangan:

T = waktu respon setelah diberi suspensi ekstrak etanol daun *C. amblycarpa*

K = waktu respon kelompok kontrol negatif

C = waktu cut-off (15 detik)

3. HASIL Ekstraksi

Maserasi daun *C. amblycarpa* dilakukan dengan pelarut etanol 70% dan dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali. Pemilihan pelarut etanol juga didasarkan pada monografi Farmakope Herbal Indonesia yang menyatakan bahwa apabila tidak dinyatakan lain, pelarut yang digunakan dalam ekstraksi adalah etanol (Depkes RI, 2008). Serbuk daun *C. amblycarpa* yang digunakan sebanyak 500 gram dengan bobot rendemen 107,015 gram (21,403 b/b).

Uji aktivitas analgesik

Hasil uji aktivitas analgesic dapat dilihat pada tabel 2. dan gambar 1.

4. PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan sampel berupa daun tua *C. amblycarpa* dengan warna hijau tua, lebar daun 4-7,5 cm dan panjang daun 7-9 cm. Pengambilan sampel daun *C. amblycarpa* dilakukan dari tanaman yang sama dan pada waktu yang relatif sama karena variasi pengambilan sampel tanaman dapat mempengaruhi kandungan senyawa kimia pada tanaman yang diakibatkan oleh perbedaan kondisi lingkungan hidup tanaman yang meliputi air, suhu, curah hujan, kelembaban, cahaya, dan unsur hara yang terkandung pada tanah (Chaidir et al., 2016).

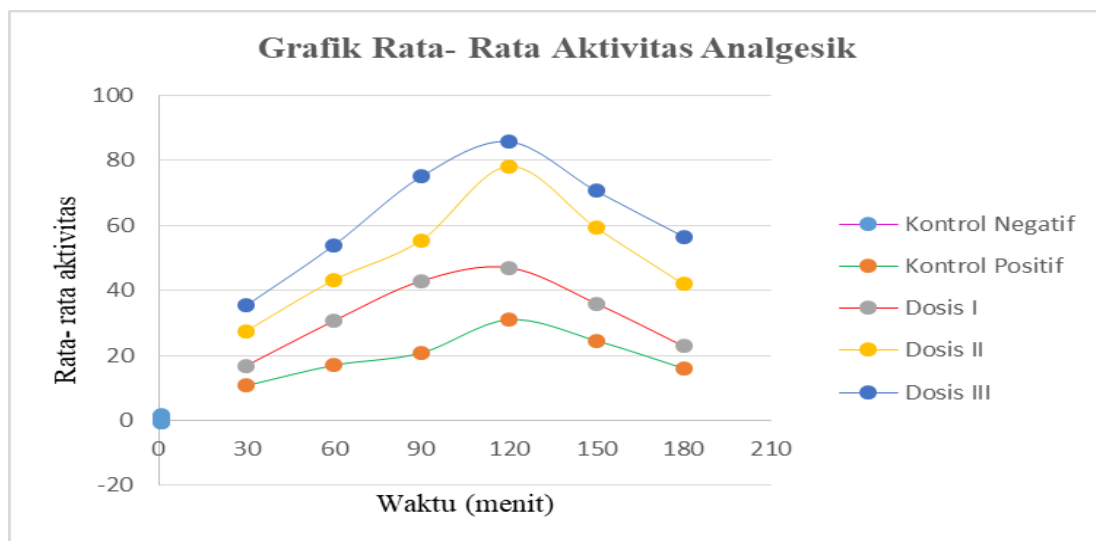
Ekstraksi daun *C. amblycarpa* dilakukan dengan metode maserasi dengan pelarut etanol



70% untuk mencegah penurunan mutu ekstrak yang diakibatkan oleh hilangnya senyawa

Tabel 2. Tabel Hasil Uji Aktivitas Analgesik

Perlakuan	Respon Mencit Terhadap panas (Detik)						
	30 menit	60 menit	90 menit	120 menit	150 menit	180 menit	
Kelompok 1 (Normal)	I	1	2	2	2	3	2
	II	1	1	2	2	2	4
	III	2	2	4	1	2	2
	IV	3	1	2	2	4	3
	V	3	3	1	3	3	2
Kelompok 2 (Kontrol Negatif)	I	2	1	1	2	2	2
	II	1	2	2	3	2	3
	III	2	2	4	1	4	3
	IV	2	2	3	2	3	2
	V	3	3	2	3	3	3
Kelompok 3 (Kontrol positif)	I	7	9	10	13	11	10
	II	5	8	13	14	12	10
	III	7	10	13	14	13	11
	IV	8	8	12	13	11	8
	V	6	10	11	12	10	9
Kelompok 4 (Dosis I)	I	3	3	4	6	6	5
	II	3	4	4	6	5	5
	III	4	5	7	6	7	5
	IV	3	4	5	7	6	4
	V	4	5	5	6	5	4
Kelompok 5 (Dosis II)	I	4	6	7	8	6	3
	II	3	4	7	9	8	8
	III	4	6	8	7	8	6
	IV	6	7	10	8	7	5
	V	4	6	7	9	7	5
Kelompok 6 (Dosis III)	I	5	6	9	13	10	8
	II	6	10	11	14	9	8
	III	5	7	10	12	12	9
	IV	6	7	9	11	10	7
	V	6	8	8	11	9	7



**Gambar 1.** Grafik Rata-Rata Aktivitas Analgesik

minyak atsiri yang mudah menguap apabila didiamkan diruang terbuka dan dipanaskan pada suhu tinggi (Sampoerno *et al.*, 2000).

Pengujian aktivitas analgesik pada penelitian ini dilakukan secara *in-vivo*, subjek penelitian yang digunakan berupa makhluk hidup utuh. Hewan uji yang digunakan sebagai sampel penelitian adalah 30 ekor mencit putih jantan galur balb/c yang berusia 4 minggu. Mencit putih jantan galur balb/c dipilih sebagai hewan uji dikarenakan memiliki kesamaan fisiologis dengan manusia serta kemudahan dalam pemeliharaan dan perlakuan (Arrington, 1972). Pemilihan mencit jantan sebagai subjek penelitian dikarenakan memiliki kondisi hormonal yang lebih stabil daripada mencit betina sehingga dapat mencegah biasanya hasil pengamatan akibat pengaruh kondisi hormonal yang berfluktuasi pada tikus kelamin betina (Muhtadi *et al.*, 2014).

Uji aktivitas analgesik ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* dilakukan dengan metode *hot plate* yaitu dilakukan pengamatan waktu respon hewan uji terhadap stimulus panas dari *hot plate* setelah 30 menit pemberian CMC-Na 1% sebagai kontrol negatif, suspensi natrium diklofenak sebagai kontrol positif dan suspensi ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* dengan variasi dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB sebanyak 0,5 mL secara peroral pada masing masing kelompok hewan uji yang dibagi dengan menggunakan teknik *stratified random sampling* (pengambilan acak terstratifikasi). Efektivitas analgesik dapat diketahui dengan membandingkan waktu respon hewan uji terhadap stimulasi panas antara kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok yang diberikan ekstrak dengan variasi dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB (Patel *et al.*, 2016).

Metode *hot plate* dilakukan pada suhu 70°C dimana panas yang ditimbulkan oleh *hot*

plate akan direspon oleh reseptor nyeri (nosiseptor) di dalam kulit. Pengamatan respon hewan uji terhadap stimulasi panas dilakukan setiap 30 menit selama 3 jam dimana pengamatan selama 3 jam ini didasarkan pada waktu paruh Natrium Diklofenak yaitu 1-3 jam (Altaher *et al.*, 2006). Kadar puncak ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* dan natrium diklofenak tercapai pada menit ke-120 dimana hal ini dapat dilihat dari nilai rata-rata aktivitas analgesik keempat kelompok lainnya yang mencapai puncaknya pada menit ke-120. Di antara ketiga kelompok uji, kelompok uji dosis 100 mg/kgBB memiliki nilai rata-rata aktivitas analgesik yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok uji dosis 300 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB (lihat gambar 1).

Kelompok uji dosis 500 mg/kgBB memiliki nilai rata-rata aktivitas aktivitas paling tinggi dibandingkan dengan kelompok uji dosis 300 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB. Pada menit ke-150 dan menit ke-180 terdapat penurunan rata-rata aktivitas analgesik ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* pada variasi dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500mg/kgBB serta penurunan rata-rata aktivitas analgesik natrium diklofenak sebagai kontrol positif. Dilihat dari waktu paruh natrium diklofenak sebagai kontrol positif selama 1-3 jam, dapat dikatakan bahwa penurunan aktivitas analgesik pada menit ke-150 dan menit ke-180 disebabkan oleh proses metabolisme obat yang terjadi dalam tubuh mencit dimana metabolisme obat merupakan proses perubahan bentuk senyawa obat ke dalam bentuk inaktifnya. (Sunarsih *et al.*, 2011).

Persentase aktivitas masing-masing hewan uji kemudian dianalisis secara statistik dengan menggunakan SPSS versi 20. Uji statistik dilakukan untuk mengetahui aktivitas analgesik dari kelompok uji pemberian dosis ekstrak berbagai konsentrasi yang dibandingkan dengan kelompok kontrol



negatif dan positif serta untuk mengetahui aktivitas analgesik kelompok kontrol negatif yang dibandingkan dengan kelompok kontrol normal, serta hasil uji Levene dapat disimpulkan bahwa sebaran data tidak homogen. Oleh karena itu, data dianalisis menggunakan analisis non-parametrik, yakni menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna, dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney U untuk melihat perbedaan antara tiap kelompok perlakuan (Besral, 2010).

Hasil uji Post-Hoc Mann-Whitney U antara kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol negatif menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak adanya aktivitas analgesik pada kelompok kontrol negatif yang diberi perlakuan pemberian CMC-Na 1% secara peroral. Hasil uji Post-Hoc Mann-Whitney U antara kelompok kontrol negatif dan kelompok uji dengan pemberian suspensi ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* variasi dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

Perbandingan kelompok uji dengan pemberian ekstrak dosis 500 mg/kgBB dan kontrol positif menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna sehingga aktivitas analgesik ekstrak etanol daun *C. amblycarpa* 500 mg/kgBB hampir mirip dengan aktivitas analgesik suspensi natrium diklofenak dosis 6,5mg/kgBB. Dari hasil uji Post-Hoc Mann-Whitney U antara ketiga kelompok yang diberikan suspensi ekstrak variasi dosis 100mg/kgBB, 300mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa aktivitas yang diberikan oleh ekstrak berbeda sesuai dengan perbedaan dosis yang diberikan kepada hewan uji.

Senyawa yang diduga memberikan aktivitas analgesik pada daun *C. amblycarpa* adalah flavonoid dan tanin. Flavonoid merupakan senyawa polifenol utama yang

normal. Hasil uji Shapiro-Wilk dapat disimpulkan bahwa data tidak terdistribusi ditemukan pada tumbuhan, dan pada umumnya tanaman yang berasal dari genus Citrus mengandung senyawa flavonoid (Adrianto *et al.*, 2014).

5. KESIMPULAN

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol daun jeruk limau (*C. amblycarpa*) pada dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB memiliki aktivitas analgesik pada mencit galur Balb/c jantan terhadap stimulasi nyeri melalui metode *Hot Plate*.

6. UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat rahmat beliau sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini, serta semua pihak yang membantu pelaksanaan penelitian ini.

7. DAFTAR PUSTAKA

- Adrianto, H., S. Yotopranoto, Hamidah. 2014. Efektivitas Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*), Jeruk Limau (*Citrus amblycarpa*), dan Jeruk Bali (*Citrus maxima*) terhadap Larva *Aedes aegypti*. Aspirator. Vol. 6(1): 1-6.
- Anggoro, F.N. 2014. Penatalaksanaan Fisioterapi Pada Neuropati Peroneal Di RS Pku Muhammadiyah Yogyakarta. Naskah Publikasi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Arrington, L. R. 1972. Introductory Laboratory Animal Science, the Breeding, Care and Management of Experimental Animal. Denville: The Interstate Printers and Publisers, Inc.



DOI: <https://doi.org/10.24843/JFU.2019.v08.i01.p06>

pISSN: 2301-7716; eISSN: 2622-4607

Jurnal Farmasi Udayana, Vol 8, No 1, Tahun 2019, 36-43

- Besral. 2010. Pengolahan dan Analisa Data-1 Menggunakan Program SPSS. Jakarta: Departemen Biostatistika Fakultas
- Chaidir, L., K. Yuliani, dan B. F. T. Qurrohman. 2016. Eksplorasi dan Karakterisasi Tanaman Genjer (*Limnocharis flava* (L) Buch) di Kabupaten Pangandaran Berdasarkan Karakter Morfologi dan Agronomi. *Jurnal Agro*. Vol. 3(2): 53-66
- Kumar, S. P. dan S. Svaha. 2011. Mechanism-based Classification of Pain for Physical Therapy Management in Palliative care: A Clinical Commentary. *Indian Journal Palliative Care*. 17(1): 80-86.
- Lukman, G. dan E. Harjanto. 2007. Tata Laksana Farmakologis Nyeri Kanker. *Indonesian Journal of Cancer*. Vol. 3. Hal: 12-123.
- Miller, J. L., J. Shick, E. D. Millikan. 2002. AHFS Drug Information. USA: American Society of Health-System Pharmacists.
- Muhtadi, A. Suhendi, W. Nurcahyanti, dan E.M. Sutrisna. 2014. Uji Praktikum Antihiperurisemia Secara In Vivo Pada Mencit Putih Jantan Galur Balb-C Dari Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Walp) Dan Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). *Biomedika*. 6(1): 17-23.
- Patel, P. K., J. Sahu, dan S. S. Chandel. 2016. A Detailed Review on Nociceptive Models for the Screening of Analgesic Activity in Experimental Animals. *Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia*.
- International Journal of Neurologic Physical Therapy. Vol. 2(6): 44-50.
- Putra, I. G. S. 1999. Taru Pramana Khasiat Tanam-tanaman untuk Obat Tradisional. Denpasar: PT. Upada Sastra.
- Sampurno et al., 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Sunarsih, E. S., D. H. S. Palupi, dan I. Hapsari, 2011. Pengaruh Praperlakuan Jus Kubis Bunga (*Brassia oleraea* L. var. botrytis L.) Terhadap Aktivitas Diklofenak Dalam Terapi Inflamasi. *Majalah Obat Tradisional*. Vol. 16(1): 7-13.
- Shivananda, A.,D.R. Muralidhara, and K.N. Jayaveera. 2013. Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Citrus Maxima (J.Burn) Merr in Animal Models. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 4(2): 1800-1810.
- Vabeiryureilai, M., K. Lalrinzuali, dan G. C. Jagetia. 2015. Determination of Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of a Citrus Bioflavonoid, Hesperidin in Mice. *Immunochem Immunopathol*. 1(2): 1-7.
- WHO. 2012. WHO Guidelines on Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with



DOI: <https://doi.org/10.24843/JFU.2019.v08.i01.p06>

pISSN: 2301-7716; eISSN: 2622-4607

Jurnal Farmasi Udayana, Vol 8, No 1, Tahun 2019, 36-43

Medical Illness (Tersedia pada
whqlibdoc.who.int/publications/2012/

9789245820_Guidelines.pdf diakses
pada tanggal 12 Januari 2018.