

Aktivitas Analgetik Ekstrak dan Fraksi-fraksi Akar Pakis Tangkur (*Polypodium feei.*, METT) Dari Gunung Talaga Bodas Secara In Vivo

Deden Winda Suwandi^{1,2}, Tina Rostinawati¹, Muchtaridi¹, dan Anas Subarnas¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

²Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Garut, Indonesia

Corresponding author email : deden@uniga.ac.id

Abstrak

Pakis tangkur merupakan tanaman obat tradisional yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati penyakit reumatik. Tanaman ini tumbuh di area pegunungan talaga bodas, Garut. Penelitian sebelumnya, melaporkan bahwa senyawa Shellegueain A yang terkandung dalam akar pakis tangkur yang berasal dari pegunungan Tangkuban Perahu efektif sebagai analgetik. Namun, dalam bentuk sediaan ekstrak yang secara umum merupakan sediaan yang paling banyak digunakan secara tradisional oleh masyarakat belum dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas analgetik ekstrak etanol dosis 100, 200 dan 400 mg/kg serta fraksi n-heksan, etil asetat dan air dosis 50, 100 dan 200 mg/kg dengan metode geliat (siegmund) dan metode panas (hot plate). Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol menghasilkan jumlah geliat hewan sebesar 85,5; 68,45 dan 77,35 kali dengan nilai persen proteksi 71,78; 77,4 dan 74,5 %. Sediaan fraksi n-heksan sebesar 90,45; 78,7 dan 85,95 kali (nilai persen proteksi 70,14; 74,03 dan 71,63 %); fraksi etil asetat sebesar 58,5; 102,5 dan 55,5 kali (nilai persen proteksi 80,05; 66,17 dan 79,68 %) serta fraksi air sebesar 205,2; 65,2 dan 60,5 kali (nilai persen proteksi sebesar 32,28; 78,48 dan 80,03 %). Aktivitas analgetik kuat hanya ditunjukkan oleh fraksi etil asetat dengan lama waktu respon 136,5; 147,5 dan 128,75 detik (nilai persen peningkatan 59,01; 55,4 dan 74,3 %) serta fraksi air sebesar 153; 144,75 dan 146 detik (persen peningkatan 57,39; 66,77 dan 71,47 %). Fraksi yang terbaik sebagai obat pereda nyeri adalah fraksi etil asetat terutama dosis 200 mg/kgbb.

Kata kunci : Akar pakis tangkur, Analgetik *siegmund* dan *hot plate*.

Analgesic Activity of Extract and Fractions of Polypodium feei from Talaga Bodas Mountain in Vivo

Abstract

Polypodium feei (P. feei) is a traditional medicinal plant that is often used by people to treat rheumatic diseases. This plant grows in the Talaga Bodas mountain area, Garut. Previous studies, reported that the compound Shellegueain A contained in the roots of P. feei that came from Tangkuban Perahu mountains were effective as analgesics. However, in the form of extracts which are generally the most widely used preparations traditionally by the public have not been reported. This study aims to determine the analgesic activity of ethanol extract at doses of 100, 200 and 400 mg/kg as well as

fractions of n-hexane, ethyl acetate and water doses of 50, 100 and 200 mg/kg with the writhing (siegmund) and hot plate method. The results showed that ethanol extract produced an amount of animal writhing of 85.5; 68.45 and 77.35 times with percent protection value 71.78; 77.4 and 74.5%. The n-hexane fraction preparation is 90.45; 78.7 and 85.95 times (percent protection value 70.14; 74.03 and 71.63%); ethyl acetate fraction of 58.5; 102.5 and 55.5 times (percent protection values 80.05; 66.17 and 79.68%) and water fractions of 205.2; 65.2 and 60.5 times (percent protection value of 32.28; 78.48 and 80.03%). The strong analgesic activity was only showed by the ethyl acetate fraction with a response time of 136.5; 147.5 and 128.75 seconds (percent increase in value of 59.01; 55.4 and 74.3%) and water fractions of 153; 144.75 and 146 seconds (percent increase of 57.39; 66.77 and 71.47%). The best fraction as a pain reliever is the ethyl acetate fraction, especially the dose of 200 mg/kg.

Keywords: *Tangkur fern roots, Siegmund Analgesics and hot plates.*

PENDAHULUAN

Nyeri adalah gejala dan perasaan yang tidak menyenangkan pada salah satu organ tubuh, biasanya disebabkan karena kerusakan jaringan seperti kondisi inflamasi, infeksi, atau berhubungan dengan kejang otot. Nyeri terdiri dari nyeri somatik seperti nyeri bagian kulit, otot, tulang dan persendian serta nyeri viseral yaitu nyeri pada bagian organ dalam seperti nyeri usus besar, lambung ataupun ginjal. Sensasi dan proses nyeri terjadi pada daerah perifer ataupun di pusat yang ada pada otak (Xiao *et al.*, 2016). Tujuan pengobatan pada penyakit ini biasanya sebagai upaya untuk mengurangi nyeri dan menghilangkan ketidak nyaman tubuh (Yang *et al.*, 2017).

Salah satu upaya untuk meniadakan rasa nyeri, secara klinik banyak menggunakan obat-obatan yang dapat meredakan nyeri, yang dikenal dengan istilah analgetik. Analgetik adalah golongan obat yang dalam dosis efektif dapat menekan rasa nyeri tanpa memiliki

efek anestetik umum. Analgetik dibagi kedalam dua bagian yaitu obat non-opioid dan opioid. Obat golongan non-opioid digolongkan sebagai obat pereda nyeri ringan sampai sedang. Obat golongan non opioid juga dibagi sebagai obat nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) yang bekerja dengan cara menurunkan produksi prostaglandin sebagai mediator nyeri melalui penghambatan enzim siklooksigenase, serta obat golongan steroid (SAIDs) yang bekerja menurunkan produksi asam arakhidonat sebagai substrat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim Posfolipase A2. Golongan obat analgetik lain adalah golongan opioid yang bekerja selektif pada reseptor opioid sebagai reseptor analgetik pada sistem saraf pusat. Pemberian obat golongan opioid biasanya ditujukan untuk perasaan nyeri yang hebat seperti kondisi penyakit kanker, pasca pembedahan atau karena kecelakaan (Gilman *et al.*, 2012).

Secara klinik, penggunaan obat-obatan untuk mengatasi nyeri yang paling banyak adalah golongan obat nonsteroid

seperti aspirin, natrium diklofenak, dan lain-lain yang merupakan obat sintetik. Jika diindikasikan berdasarkan kebutuhan dokter terkadang penggunaan obat golongan morphin digunakan terutama untuk nyeri yang hebat. Namun, dilaporkan penggunaan obat-obat tersebut dalam penggunaan yang lama dapat menimbulkan efek samping yang merugikan penggunaannya seperti iritasi saluran pencernaan ataupun gangguan organ hati. Terutama pemakaian obat morpin dapat menyebabkan konstipasi dan spasme sphincter of Oddi, retensi urinaria, serta pruritus (Katzung, Masters, & Trevor, 2012).

Dengan demikian, maka diperlukan upaya pengoatan alternatif dalam mengatasi rasa nyeri dengan efek samping relatif kecil. Sebagai alternatif, masyarakat sudah mulai memanfaatkan bahan alam, bahkan penelitian-penelitian mengenai efektifitas obat yang berasal dari bahan alam sudah banyak dilaporkan, terutama tanaman yang memiliki aktivitas analgetik. Salah satu tanaman obat yang secara tradisional digunakan sebagai obat diantaranya adalah rebusan akar pakis tangkur yang berkhasiat sebagai obat reumatik, hipertensi dan sakit punggung. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa senyawa Shellegueain A sebagai kandungan utama akar pakis tangkur yang berasal dari pegunungan tangkuban perahu, bandung, memiliki aktivitas analgetik dengan menurunkan jumlah geliat hewan percobaan dengan dosis efektif 100 mg/kg (Subarnas and Wagner, 2000; Baek *et al.*, 1993). Namun, penggunaan dalam bentuk ekstrak yang merupakan sediaan umum digunakan masyarakat

belum dilaporkan penelitian aktivitas analgetiknya. Pengujian aktivitas analgetika juga perlu dilakukan pada bentuk fraksi-fraksi, sehingga aktivitas analgetik dapat dilihat berdasarkan pendekatan senyawa aktif yang dapat ditentukan berdasarkan kepolarannya, sehingga dapat menjadi acuan untuk menemukan senyawa aktif baru sebagai analgetik, selain dari senyawa Shellegueain A.

Berdasarkan latar belakang diatas, diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui aktivitas analgetik agar mendapatkan bahan obat yang berasal dari bahan alam yang lebih potensial sebagai obat pereda nyeri.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol serta fraksi n-heksan, etil asetat dan air sebagai analgetik dengan metode geliat (Siegmund) dan panas (Hot plate) pada mencit jantan galur swiss webster. Serta dapat menentukan fraksi yang terbaik yang efektif untuk pengobatan rasa nyeri.

METODE

Alat. Maserator, corong pisah (Pyrex Iwaki®), hot plate (Schott Instrument®), rotary evaporator (Heldolph®), waterbath (Memmert WNB 14®), oven (Memmert®), neraca analitik (Ohaus®), desikator, lampu UV254 dan UV366 (Merck®), blender simplisia (IlnQiFZ-10®), stopwatch, alat-alat gelas (Pyrex Iwaki®), mortir dan stamper, sonde oral, dan timbangan mencit (CAMRY®).

Bahan. Simplisia akar pakis tangkur

yang diperoleh di kawasan gunung Talaga Bodas, Kabupaten Garut, Provinsi Jawa Barat. Determinasi tanaman pakis tangkur dilakukan di Bandungense Herbarium, Institut Teknologi Bandung. Jawa barat (No. Determinasi : 5266/11.CO2.2/PI/2018), etanol 70% (Brataco), Tablet tramadol (PT. Kimia Farma), etanol 96% (Brataco), n-heksana (brataco), etil asetat (Brataco), aquadest, CMC Na, ammonia (Emsure®), CH₃COOH (Merck®), HCl (Emsure®), H₂SO₄ (Merck®), FeCl₃ (Merck®), gelatin, kloroform (Emsure®), NaCl (Merck®), pereaksi Dragendorff, pereaksi Meyer, pereaksi Wagner, dan pita magnesium (Mg).

Pembuatan Ekstrak dan Fraksi.

Pembuatan ekstrak uji akar pakis tangkur diperoleh dengan cara maserasi. Serbuk simplisia akar pakis tangkur sebanyak 800 g diekstraksi dengan etanol 96 % (3 x 24 jam) pada temperatur ruangan hingga diperoleh ekstrak encer. Ekstrak etanol encer selanjutnya diuapkan pelarutnya dengan alat rotatory evaporator dengan suhu 50⁰ C untuk mendapatkan ekstrak kental (162 g). Fraksinasi dilakukan dengan melarutkan 25 gram ekstrak etanol akar pakis tangkur dalam 75 mL aquadest. Selanjutnya dilakukan fraksinasi secara bertingkat dengan pelarut n-heksan sebanyak 225 mL (3 x aquadest) selama 3 x 1 jam. Selanjutnya, fase air dipartisi lagi dengan etil asetat sebanyak 150 mL selama 3 x 24 jam. Fraksi-fraksi yang diperoleh selanjutnya diuapkan pelarutnya menggunakan alat rotatory evaporator hingga kental, kecuali fase air dihilangkan pelarutnya dengan cara

kering beku (freeze dry) (Kurniati, Suwandi and Yuniati, 2018).

Hewan Uji. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan galur Swiss webster berumur dua-tiga bulan dengan bobot 20-25 gram. Hewan-hewan ini dipelihara dengan akses makan dan minum secara ad libitum.

Pemeriksaan Karakteristik Simplisia.

Pengujian karakteristik simplisia dilakukan untuk melihat mutu simplisia meliputi penentuan kadar abu total, kadar abu larut air dan tidak larut dalam asam, kadar air, susut pengeringan, kadar sari larut etanol, dan kadar sari larut air (Retty Handayani, Ardi Rustamsyah, Farid Perdana, Setiady Ihsan, 2017).

Penapisan Fitokimia. Penapisan fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder terhadap simplisia, ekstrak serta fraksi-fraksi akar pakis tangkur. Skrining fitokimia terdiri dari alkaloid, flavonoid, saponin, quinone, tanin, dan steroid/triterpenoid (Suwandi *et al.*, 2018).

Pengujian Analgetik metode geliat (Siegmund).

Pengujian analgetik dengan metode geliat dilakukan dengan menginduksi hewan menggunakan larutan asam asetat 0,7 % secara intraperitoneal sebanyak 0.1 mL/10 gbb untuk memperoleh hewan kondisi nyeri. Pertama-tama, hewan dikelompokkan secara random setelah proses seleksi hewan yang memiliki sensitivitas terhadap rasa nyeri yang ditandai dengan adanya beberapa kali respon geliat dalam

5 menit pertama setelah hewan disuntikkan larutan asam asetat secara intraperitoneal. Kelompok pengujian analgetik terdiri dari kelompok kontrol negatif yang diberikan sediaan cmc-na 0,5 %, kelompok kontrol positif yang diberikan sediaan aspirin 65 mg/kgbb, kelompok uji ekstrak etanol dosis 100, 200 dan 400 mg/kgbb serta kelompok fraksi n-heksan, etil asetat dan air masing-masing dosis 50, 100 dan 200 mg/kgbb, setiap kelompok sebanyak 4 ekor mencit jantan. Semua kelompok hewan pada 30 menit setelah diberikan sediaan obat, selanjutnya diinduksi nyeri dengan pemberian larutan asam asetat 0,7% secara intraperitoneal, untuk selanjutnya diamati jumlah geliat yang dihitung setiap 5 menit selama 60 menit. Parameter analgetik yaitu adanya penurunan jumlah geliat (kontraksi dan ekstensi abdominal pada alas dasar) hewan percobaan yang berbeda bermakna apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($P < 0,05$) (Jr, Vicentini and Baracat, 2012). Data yang diperoleh, ditentukan aktivitas analgetiknya dengan menghitung persen proteksi nyeri hewan dengan rumus berikut:

$$\text{Persen proteksi} = \left(1 - \frac{A}{B}\right) \times 100\%$$

A = jumlah geliat kelompok uji

B = jumlah geliat kelompok control negatif

Pengujian Analgetik metode *Hot plate*.

Analgetik metode *hot plate* dilakukan untuk mengevaluasi aktivitas analgetik yang bekerja di pusat saraf (analgetik kuat). Parameter aktivitas analgetik kuat ditunjukkan dengan adanya peningkatan waktu yang dibutuhkan oleh hewan bereaksi terhadap panas pada alat hot plate pada $50 \pm 1^\circ\text{C}$. Respon hewan untuk

bereaksi terhadap panas dapat dilihat ketika hewan yang diletakkan dalam alat *hot plate* bereaksi dengan menunjukkan jilatan kaki belakang atau mengangkatnya, bahkan hewan meloncat menjauhi alas yang panas. Kelompok hewan dibuat secara random setelah proses seleksi hewan yang memiliki sensitivitas terhadap rasa nyeri/respon kepanasan yang ditandai dengan adanya reaksi kepanasan hewan selama 5 hingga 20 detik setelah hewan dimasukkan kedalam alat *hot plate*. Kelompok pengujian analgetik terdiri dari kelompok kontrol negatif yang diberikan sediaan cmc-na 0,5 %, kelompok kontrol positif yang diberikan sediaan tramadol 6,5 mg/kgbb, kelompok uji ekstrak etanol dosis 100, 200 dan 400 mg/kgbb serta kelompok fraksi n-heksan, etil asetat dan air masing-masing dosis 50, 100 dan 200 mg/kgbb, setiap kelompok sebanyak 4 ekor mencit jantan. Semua kelompok hewan pada 30 menit setelah diberikan sediaan tersebut, segera masukkan ke dalam alat hot plate dan hitung berapa waktu yang dibutuhkan hewan untuk bereaksi terhadap panas setiap 15 menit selama 2 jam (Fan, Ali and Basri, 2014). Aktivitas analgetik dihitung sebagai persen peningkatan waktu respon hewan terhadap panas dengan menggunakan rumus (Mansourabadi, Sadeghi and Razavi, 2018) :

$$\text{Persen peningkatan waktu respon} = (Wt - W0) \times \frac{100}{W0}$$

W₀ = waktu respon hewan kepanasan sebelum pemberian obat

W_t = waktu respon hewan setelah diberikan obat.

Analisis Data. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan software SPSS (Statistical Product and Service Solution) 21.0,

menggunakan metode ANOVA dan uji lanjut least-significant difference (LSD) pada $P < 0.05$ (Soliman, 2011).

Persetujuan Etik. Pengujian aktivitas analgetik ini disetujui dan memperoleh rekomendasi dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dengan No. 325/UNG.KEP/EC/2019.

Hasil Dan Pembahasan

Pemeriksaan karakteristik simplisia akar pakis tangkur dilakukan untuk mengidentifikasi kualitas simplisia agar dapat dipastikan bahan yang akan di uji memenuhi persyaratan yang berlaku. Pengujian karakteristik simplisia dianalisis terhadap kadar abu total, kadar abu larut air dan tidak larut dalam asam, kadar air, susut pengeringan, kadar sari larut air dan kadar sari larut etanol. Hasilnya ditunjukkan pada tabel 1. Karakteristik simplisia akar pakis tangkur menunjukkan bahwa kadar abu total, kadar abu tidak larut asam dan kadar air dari simplisia tidak melebihi dari persyaratan umum yang telah ditetapkan oleh Materia Medika Indonesia (MMI). Kadar sari larut air yang terdapat pada simplisia lebih besar dari kandungan sari larut etanolnya, sehingga diduga senyawa

polar lebih banyak terkandung pada akar pakis tangkur.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Simplisia Akar Pakis Tangkur

Pemeriksaan	Hasil (%)
Kadar air	3
Susut Pengeringan	13,2
Kadar abu total	10,5
Kadar abu tidak larut asam	4,76
Kadar abu larut air	9,52
Kadar sari larut etanol	15,6
Kadar sari larut air	16

Penapisan fitokimia dilakukan terhadap simplisia, ekstrak dan fraksi-fraksi akar pakis tangkur untuk menentukan kandungan metabolit sekunder dalam bahan tersebut. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 2. Dari hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa simplisia, ekstrak dan fraksi-fraksi memiliki kandungan yang sama yaitu flavonoid, tanin, quinon dan steroid/triterpenoid. Bahan tanaman yang mengandung flavonoid, tanin, quinon dan steroid/triterpenoid, dilaporkan merupakan senyawa aktif yang bertanggung jawab sebagai analgetik dan antiinflamasi (Sengupta, Sheorey and Hinge, 2015).

Tabel 2. Kandungan metabolit sekunder dalam akar pakis tangkur

Metabolit Sekunder	Hasil Penapisan				
	Simplisia	Ekstrak etanol	Fraksi n-heksan	Fraksi etil asetat	Fraksi air
Alkaloid	-	-	-	-	-
Flavonoid	+	+	+	+	+
Tanin	+	+	+	+	+
Quinon	+	+	+	+	+
Saponin	-	-	-	-	-
Steroid/Triterpenoid	+	+	+	+	+

Keterangan : (+) = terdeteksi; (-) = tidak terdeteksi

Pengujian aktivitas analgetik metode geliat merupakan pengujian bahan obat yang bekerja sebagai analgetik lemah-sedang. Pengujian ini dilakukan terhadap mencit putih jantan galur webster yang dibuat nyeri dengan cara diinduksi larutan asam asetat 0,7 % secara intraperitoneal. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 3. Hasil pengujian memperlihatkan kemampuan induksi dari asam asetat 0,7% yang diberikan secara intraperitoneal dapat menyebabkan rasa nyeri periper pada daerah abdomen mencit yang ditandai dengan adanya geliatan mencit yang ditandai adanya kontraksi abdomen dengan menempelkannya ke alas berdirinya hewan dalam frekwensi yang berulang secara terus menerus sebanyak 303 kali dalam waktu 60 menit pengamatan. Asam asetat dalam menginduksi nyeri pada daerah abdomen terjadi ketika disuntikkan secara intraperitoneal. Mekanisme induksi dari asam asetat pada jaringan abdomen memiliki kemampuan dengan sifat asamnya, akan mengiritasi jaringan dengan cara pelepasan ion H^+ di dalam rongga peritoneal sehingga dapat merangsang ujung saraf nyeri (Jr, Vicentini and Baracat, 2012).

Pengujian aktivitas analgetik metode geliat, pertama-tama ditunjukkan pada kontrol positif yaitu kelompok hewan yang diberikan sediaan aspirin 65 mg/kg sebelum diinduksi nyeri. Hasilnya menunjukkan bahwa obat aspirin dapat menurunkan jumlah geliat hewan mulai waktu 5 menit hingga 60 menit selama pengamatan hewan dengan total geliat sebanyak 115,5 kali dengan rata-rata

persen proteksi nyeri sebesar 61,88 % yang berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol negatif yang diberikan pembawa Na CMC 0,5 % sebelum diinduksi. Dimana, sediaan ini dapat menimbulkan jumlah geliat yang paling banyak yaitu 303 kali ($P < 0,05$). Aktivitas analgetik aspirin ini, selaras dengan penggunaan klinik yang dapat meredakan gejala-gejala nyeri. Aspirin memiliki mekanisme kerja dengan cara menurunkan sintesis prostaglandin (mediator nyeri) dari substrat asam arakhidonat melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) (Gilman, A.G., Rall, T.W. & Nies, A. S., Taylor, 2012).

Aktivitas analgetik ditunjukkan juga oleh sediaan uji ekstrak etanol serta fraksi n-heksan, etil asetat dan air dari akar pakis tangkur yang berasal dari gunung talaga bodas. Dari tabel di atas, ekstrak etanol dosis 100, 200 dan 400 mg/kg dapat menurunkan jumlah geliat mencit mulai dari pengamatan menit ke 5 hingga ke 60 yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif ($P < 0,05$). Jumlah total geliatan hewan berturut-turut mulai 100, 200 dan 400 mg/kg sebesar 85,5; 68,45 dan 77,35 kali dengan masing-masing menghasilkan nilai persen proteksi 71,78; 77,4 dan 74,5 %. Berdasarkan hasil pengujian tersebut, dosis 200 mg/kgbb memiliki aktivitas yang terbaik dibandingkan dengan dosis lainnya.

Aktivitas analgetik fraksi-fraksi dosis 50, 100 dan 200 mg/kgbb menunjukkan penurunan jumlah geliat hewan pada semua waktu pengamatan yang berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol

Tabel 3. Jumlah geliat mencit jantan setelah diberikan ekstrak dan fraksi-fraksi akar pakis tangkur pada setiap waktu pengamatan

Kelompok	Jumlah geliat pada setiap waktu pengamatan menit ke-											
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Kontrol (-) Na.CMC 0,5 %	17,7±2,2	22,0±3,6	26,2±3,8	30,2±4,4	35,0±3,5	33,2±3,3	31,0±4,0	27,5±4,1	24,2±3,7	21,5±3,5	19,0±3,9	15,5±3,1
Aspirin 65 mg/kg	5,0±0,8*	7,7±0,9*	10,2±0,9*	12,2±0,96*	13,7±2,22*	17,0±2,16*	14,2±2,22*	11,5±3,32*	9,75±2,99*	7,25±3,50*	4,5±2,89*	2,25±1,71*
EEAPT 100 mg/kg	14,5±2,52*	12,7±1,71*	12,7±1,26*	10,2±2,06*	9,0±1,41*	9,2±1,26*	6,0±0,82*	4,0±0,82*	3,0±0,82*	2,2±0,50*	1,0±0,82*	0,5±0,58*
EEAPT 200 mg/kg	9,75±3,86*	10,2±4,03*	9,25±3,40*	8,25±1,71*	7,25±2,50*	6,00±2,16*	3,25±2,22*	3,75±2,99*	3,75±1,26*	2,75±0,50*	2,25±1,89*	2,00±1,41*
EEAPT 400 mg/kg	6,75±0,96*	13,7±3,77*	11,2±0,96*	10,0±2,16*	8,0±4,69*	6,0±3,83*	4,50±3,42*	5,50±1,91*	4,00±2,94*	3,50±3,70*	3,2±2,22*	1,00±0,82*
FNAPT 50 mg/kg	16,75±2,99	13,5±3,70*	9,25±2,63*	12,2±4,50*	9,5±1,73*	8,25±3,95*	4,5±2,65*	4,00±0,82*	3,5±1,29*	4,25±1,71*	2,00±1,41*	2,75±1,50*
FNAPT 100 mg/kg	9,00±5,94*	10,5±2,65*	10,7±1,26*	10,0±2,58*	9,00±2,16*	7,50±1,00*	6,50±1,73*	4,75±0,96*	4,75±1,26*	3,00±0,82*	2,00±0,82*	1,00±1,41*
FNAPT 200 mg/kg	13,5±3,32*	16,7±1,26*	13,5±1,91*	9,75±0,50*	7,50±2,38*	6,00±2,16*	6,25±3,77*	4,75±2,06*	3,25±2,06*	2,25±1,26*	1,75±0,50*	0,75±0,96*
FEAAPT 50 mg/kg	7,7±2,5*	5,0±2,4*	4,0±1,4*	5,2±1,2*	4,5±2,0*	4,2±0,9*	5,2±3,4*	5,7±2,2*	5,5±2,0*	4,5±2,3*	3,7±1,2*	2±0,8*
FEAAPT 100 mg/kg	17,5±2,6*	8,7±2,3*	8,5±2,6*	12,7±2,2*	14,2±2,2*	14,5±0,5*	12,2±1,5*	11,7±2,0*	7,7±2,2*	5±1,8*	2,7±2,0*	2,75±1,7*
FEAAPT 200 mg/kg	10,5±5,1*	7,5±3,31*	5,2±3,7*	4,5±4,2*	4,5±3,8*	4,2±2,0*	4,5±1,9*	4,3±2,7*	3,3±3,1*	3,75±4,3*	2,2±1,7*	2,7±1,5*
FAAPT 50 mg/kg	15±3,55*	17,5±3,10*	22±2,58*	23,2±3,86*	23,5±3,86*	20,2±3,86*	20,75±5,73*	21,5±4,79*	17,2 ±2,98*	13,2±3,50*	9,25±5,12*	9,2±2,16*
FAAPT 100 mg/kg	10,2±3,30*	8,2±2,94*	7,2±7,27*	10,2±3,86*	5,5±4,12*	5,7±7,50*	6,2 ±4,34*	5,5±3,69*	3,2±2,98*	3,5±2,38*	3,7±1,70*	3,7±1,70*
FAAPT 200 mg/kg	11,7±4,03*	7,2±1,82*	6,5±1,29*	9,5±1,29*	4,5±3,16*	5,75±4,27*	5,2±2,21*	4,1±3,46*	3,5±3,87*	3,2±2,30*	3,75±2,87*	1,5±1,00*

Keterangan :

EEAPT : Ekstrak Etanol Akar Pakis tangkur, FNAPT : Fraksi N-Heksan,

FEAAPT : Fraksi Etül asetat, FAAPT : Fraksi Air.

* : Berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($P<0,05$).

Tabel 4. Nilai Persen Proteksi Nyeri dari Akar Pakis Tangkur

Sampel	Dosis mg/kgbb	Total jumlah geliat hewan selama 60 menit	% Proteksi nyeri
Kontrol (Na.CMC 0,5 %)	-	303	-
Aspirin	65	115,5	61,88
EEAPT	100	85,5	71,78
	200	68,45	77,4
	400	77,35	74,5
FNAPT	50	90,45	70,14
	100	78,7	74,03
	200	85,95	71,63
FEAAPT	50	58,5	80,05
	100	102,5	66,17
	200	59,8	79,68
FAAPT	50	205,2	32,28
	100	65,2	78,48
	200	60,5	80,03

Keterangan :

EEAPT : Ekstrak Etanol Akar Pakis tangkur,
 FEAAPT : Fraksi Etil asetat,

FNAPT : Fraksi N-Heksan,
 FAAPT : Fraksi Air.

negatif. Dimana, kelompok hewan yang diberikan fraksi n-heksan pada ketiga dosis memiliki jumlah total geliatan sebesar 90,45; 78,7 dan 85,95 kali dengan nilai persen proteksi sebesar 70,14; 74,03 dan 71,63 %. Fraksi etil asetat pada ketiga dosis memiliki jumlah total geliatan sebesar 58,5; 102,5 dan 55,5 kali dengan nilai persen proteksi sebesar 80,05; 66,17 dan 79,68 %. Sedangkan, pada fraksi air memiliki jumlah total geliatan sebesar 205,2; 65,2 dan 60,5 kali dengan nilai persen proteksi sebesar 32,28; 78,48 dan 80,03 %. Berdasarkan pengujian aktivitas analgetika dari ketiga fraksi menunjukkan bahwa fraksi n-heksan dosis 100 mg/kgbb merupakan aktivitas yang terbaik dibandingkan dosis yang lain. Dimana, dosis ini memiliki persen proteksi 74,03 %. Fraksi etil asetat dosis

50 mg/kgbb merupakan aktivitas yang terbaik dibandingkan dosis yang lain. Dimana, dosis ini memiliki persen proteksi 80,05 %. Sedangkan fraksi air dosis 200 mg/kgbb merupakan aktivitas yang terbaik dibandingkan dosis yang lain. Dimana, dosis ini memiliki persen proteksi 80,03 %.

Pengujian aktivitas analgetika fraksi-fraksi diatas, menunjukkan bahwa fraksi etil asetat merupakan fraksi yang paling baik. Dimana fraksi etil asetat pada dosis 50 mg/kgbb dapat menurunkan frekwensi geliat atau kondisi nyeri dengan nilai persen proteksi sebesar 80,05 %. Fraksi etil asetat dari akar pakis tangkur mengandung senyawa golongan flavonoid, dimana salah satu senyawanya adalah Proantosianidin Shellegueain A yang terbukti memiliki aktivitas analgetika dan antiinflamasi.

Shellegueain A juga pada konsentrasi 50 µg/mL dapat menghambat COX-2 dalam mensintesis prostaglandin dengan nilai persen penghambatan sebesar 31.6 % (Subarnas and Wagner, 2000). Secara in siliko, senyawa afzelechin (monomer Shellegueain A) dapat menghambat COX-2 melalui ikatan hidrogen dengan asam amino Met522 (Aliya NH. Jutty Levita, 2011).

Meskipun fraksi etil asetat merupakan aktivitas analgetika yang terbaik, namun fraksi n-heksan dan air juga memiliki aktivitas yang baik juga sebagai analgetika. Dimana, aktivitas ini ditunjukkan oleh nilai persen proteksi yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat aspirin sekalipun. Hal ini dapat menyatakan bahwa terdapat senyawa aktif selain dari Shellegueain A yang ada pada fraksi etil asetat yang bertanggung jawab dalam aktivitas analgetika. Fraksi n-heksan dan fraksi air mengandung flavonoid, tanin, quinon dan steroid/triterpenoid. Dimana dilaporkan metabolit-metabolit tersebut merupakan senyawa-senyawa kimia yang memiliki aktivitas analgetik dan antiinflamasi. Flavonoid terbukti dapat menghambat ekspresi inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase dan lipooxygenase, sebagai enzim-enzim yang bertanggung jawab dalam sintesis mediator nyeri seperti nitric oxide, prostaglandin, leukotrienes, dan lain-lain (Kumar and Pandey, 2013). Beberapa bahan tanaman yang mengandung tannin dan steroid memiliki aktivitas analgetika dan antiinflamasi (Sengupta, Sheorey and Hinge, 2012).

Pengujian aktivitas analgetik metode *Hot Plate* merupakan salah satu

pengujian analgetik kuat dari suatu obat yang bekerja di pusat saraf. Pengujian ini dilakukan terhadap mencit putih jantan galur swiss webster yang diuji untuk mengetahui respon dan ketahanan panas pada alat hot plate yang memiliki suhu alat sekitar 50⁰ C. Aktivitas analgetik diukur sebagai waktu atau lamanya hewan merespon terhadap panas. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 5.

Hasil pengujian menunjukkan waktu yang dibutuhkan hewan untuk merespon terhadap panas pada alat hot plate pada suhu alat 50⁰C pada waktu pengamatan mulai dari 30 hingga 90 menit setelah perlakuan. Kelompok hewan yang tidak diberi perlakuan atau hanya diberikan pembawa Na CMC 0,5 % sebagai kontrol negatif menunjukkan respon terhadap panas dengan waktu yang sangat sebentar. Kelompok hewan ini pada alat hot plate bereaksi terhadap panas dalam waktu yang sangat sebentar yang ditandai dengan mengangkat kedua kaki depan dan melompat dari alat ataupun menjilati telapak kaki belakang karena kepanasan dengan total waktu ketahanan selama 107 detik dengan nilai persen peningkatan waktu respon hewan rata-rata sebesar 20,65 %. Apabila dibandingkan dengan sediaan pembanding atau kelompok kontrol positif yang mengandung tramadol 6,5 mg/kg menunjukkan respon terhadap panas yang relatif lama. Kelompok hewan ini dalam waktu memiliki total waktu ketahanan selama 152,5 detik dengan nilai persen peningkatan waktu respon hewan rata-rata sebesar 119,2 % yang berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (P<0,05). Hal ini dapat dinyatakan bahwa sediaan tramadol 6,5 mg/kg memiliki aktivitas analgetik kuat pada mencit jantan galur swiss webster yang bekerja pada sistem saraf pusat. Hal ini sejalan dengan penggunaan obat tramadol yang secara klinik dapat

Tabel 5. Waktu ketahanan hewan terhadap panas setelah diberikan sedraan uji

Kelompok	Waktu yang dibutuhkan hewan merespon panas pada alat <i>Hot plate</i> (detik) pada Interval Waktu 15 menit.									Total (Detik)
	0'	30'	45'	60'	75'	90'				
Kontrol Na CMC 0,5%	15,25±3,77	16,25±3,59	16,75±3,2	18,5±3	19,5±2,38	21±2,83	107,25			
Tramadol 6,5 mg/kg	12,75±1,26	13,5±5,97	19±10,65	39±10,3	32,5±15,95	35,75±1,89	152,5			
EEAPT 100 mg/kg	16,25±3,77	15±4,97	18,25±4,99	16,25±5,56	18,25±3,4	23±11,78	107			
EEAPT 200 mg/kg	18,25±6,34	16,5±6,24	16,75±6,55	13±2,58	27±11,02	23±9,2	114,5			
EEAPT 400 mg/kg	12±2,63	14,7±4,03	13,7±3,1	18±9,15	19±2,87	16±4,99	93,4			
FNAPT 50 mg/kg	16±2,45	21,5±1,29	20,75±3,4	25,25±2,87	25±1,83	26,75±1,5	135,25			
FNAPT 100 mg/kg	16,5±3,87	16,25±3,77	18±2,94	20,25±4,5	24,75±3,77	26±1,41	121,75			
FNAPT 200 mg/kg	19,5±2,52	29±2,58	24,25±3,95	24±4,55	28,5±5,57	29,5±6,35	154,75			
FEAAPT 50 mg/kg	15,25±4,11	19,25±7,67	22,5±10,66	27,75±8,18	26±6,05	25,75±4,19	136,5			
FEAAPT 100 mg/kg	18,75±0,95	25,5±5,5	21,25±7,13	23,25±6,89	29±7,07	29,75±2,75	147,5			
FEAAPT 200 mg/kg	13,25±2,69	22±4,24	24,75±7,93	17,25±4,03	24,75±6,3	26,75±3,4	128,75			
FAAPT 50 mg/kg	17,25±2,2	23,75±0,95	24,75±2,21	25,75±2,5	28,5±1,29	33±2,44	153			
FAAPT 100 mg/kg	15,5±4,65	22,5±3	23±3,55	26,5±1,91	28,25±4,78	29±3,46	144,75			
FAAPT 200 mg/kg	15,25±4,34	24,75±0,95	24±3,74	27±2,16	26,5±1,91	28,5±5,32	146			

Keterangan :

EEAPT : Ekstrak Etanol Akar Pakis tangkur,

FEAAPT : Fraksi Etil asetat,

FNAPT : Fraksi N-Heksan,

FAAPT : Fraksi Air.

Tabel 6. Persen peningkatan waktu yang dibutuhkan hewan merespon panas setelah diberikan sediaan uji

Kelompok Sediaan	Persen peningkatan waktu respon hewan setiap waktu pengamatan (%)					Rerata (%)
	30'	45'	60'	75'	90'	
Kontrol (-)	6,55	9,83	21,31	27,86	37,7	20,65
Tramadol 6,5 mg/kg	5,88	49,01	205,8*	154,9*	180,4*	119,2*
EEAPT 100 mg/kg	-7,69	12,3	0	12,3	41,53	11,69
EEAPT 200 mg/kg	-9,58	-8,21	-28,76	47,94	26,02	5,47
EEAPT 400 mg/kg	22,5	14,16	50	58,3	33,3	35,6
FNAPT 50 mg/kg	34,37	29,68	57,81	56,25	67,18	49,06
FNAPT 100 mg/kg	-1,51	9,09	22,72	50	57,57	27,57
FNAPT 200 mg/kg	48,71*	24,35	23,07	46,15	51,28	38,71
FEEAPT 50 mg/kg	26,22	47,54	81,96*	70,49*	68,85	59,01*
FEEAPT 100 mg/kg	36	43,33	64,2*	64,6*	68,6	55,4*
FEEAPT 200 mg/kg	66,03*	86,79*	30,18	86,7*	101,8*	74,3*
FAAPT 50 mg/kg	37,68	43,47	49,27	65,21*	91,3*	57,39*
FAAPT 100 mg/kg	45,16*	48,38	70,96*	82,25*	87,09*	66,77*
FAAPT 200 mg/kg	62,29*	57,37*	77,04*	73,7*	86,8*	71,47*

Keterangan :

EEAPT : Ekstrak Etanol Akar Pakis tangkur,

FNAPT : Fraksi N-Heksan,

FEEAPT : Fraksi Etil asetat,

FAAPT : Fraksi Air.

* : Berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol negatif (P<0,05).

digunakan untuk meredakan nyeri yang hebat (Farrar and Darnell, 2017). Tramadol adalah salah satu obat golongan opioid yang bekerja dengan cara mengikat reseptor nyeri di saraf pusat seperti reseptor μ pada saraf pusat (otak) dan medulla spinalis sehingga mampu meningkatkan rangsang nyeri (Sayah *et al.*, 2017).

Pengujian aktivitas analgetik metode hot plate pada ekstrak etanol dosis 100,

200 dan 400 mg/kg dan fraksi n-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air akar pakis tangkur dengan dosis masing-masing sebesar 50, 100, dan 200 mg/kg dilakukan juga terhadap hewan. Hasil pengujian analgetika kuat dari sediaan ekstrak etanol dosis 100, 200 dan 400 mg/kg menunjukkan nilai waktu yang dibutuhkan dalam merespon terhadap panas pada alat hot plate tersebut sebesar 107; 114,5 dan 93,4 detik dengan persen

peningkatan 11,69; 5,47 dan 35,6 persen yang tidak berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol. Hal ini dapat dinyatakan bahwa ekstrak etanol akar pakis tangkur tidak memiliki aktivitas analgetika kuat. Demikian juga pada fraksi N-heksan pada semua dosis pengujian tidak memiliki aktivitas analgetika kuat. Aktivitas analgetika kuat ditunjukkan oleh fraksi etil asetat dan fraksi air pada dosis 50, 100 dan 200 mg/kg meskipun masih jauh kemampuannya apabila dibandingkan dengan sediaan tramadol 6,5 mg/kg. Aktivitasnya ditandai dengan meningkatnya waktu yang dibutuhkan hewan bertahan dalam merespon panas pada alat hot plate, dimana fraksi etil asetat memiliki nilai 136,5; 147,5 dan 128,75 detik dengan persen peningkatan 59,01; 55,4 dan 74,3 persen yang berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P < 0,05$). Sedangkan pada fraksi air memiliki nilai 153; 144,75 dan 146 detik dengan persen peningkatan 57,39; 66,77 dan 71,47 % yang berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P < 0,05$). Hal ini menyatakan bahwa fraksi etil asetat dan air akar pakis tangkur dosis 200 mg/kgbb merupakan dosis efektif dan terbaik sebagai analgetika kuat apabila dibandingkan dengan sediaan ekstrak dan fraksi n-heksan.

Penelitian aktivitas senyawa aktif yang berasal dari bahan alam melaporkan bahwa alkaloid, flavanoid, steroid, dan tannin yang diisolasi dari suatu tanaman memiliki aktivitas analgetik kuat. Akar pakis tangkur terutama sebagai mengandung flavonoid, steroid dan tannin yang

diduga bertanggung jawab sebagai senyawa bioaktif sebagai anakgetika kuat (Sengupta, Sheorey and Hinge, 2015). Sediaan ekstrak etanol dan fraksi n-heksan tidak memiliki aktivitas yang sebagai analgetika kuat. Hal ini diduga tidak terdapatnya senyawa aktif ataupun dosis yang dibutuhkan sebagai analgetik kuat tidak cukup sebagai pengobatan rasa nyeri yang hebat. Namun, apabila senyawa aktif dipartisi dengan menggunakan etil asetat dan air menunjukkan aktivitas analgetik kuat sehingga bisa dikatakan senyawa aktif yang ada dalam akar pakis tangkur yang memiliki aktivitas analgetik kuat memiliki sifat relatif semipolar dan polar (Ferreira *et al.*, 2011).

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgetik ekstrak etanol serta fraksi n-heksan, air dan etil asetat dapat menurunkan jumlah geliat mencit mulai dari pengamatan menit ke-5 hingga ke-60 yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol negatif ($P < 0,05$). Aktivitas ekstrak etanol dosis 100, 200 dan 400 mg/kg menghasilkan jumlah geliat hewan sebesar 85,5; 68,45 dan 77,35 kali dengan masing-masing menghasilkan nilai persen proteksi 71,78; 77,4 dan 74,5 % yang berbeda bermakna apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Na.CMC 0,5%) menghasilkan jumlah geliat 303 kali ($P < 0,05$). Sediaan fraksi n-heksan dosis 50, 100 dan 200 mg/kg menghasilkan jumlah geliat hewan sebesar 90,45; 78,7 dan 85,95 kali

dengan nilai persen proteksi sebesar 70,14; 74,03 dan 71,63 %. Fraksi etil asetat menghasilkan jumlah geliat sebesar 58,5; 102,5 dan 55,5 kali dengan nilai persen proteksi sebesar 80,05; 66,17 dan 79,68 %. Sedangkan, pada fraksi air menghasilkan jumlah geliat sebesar 205,2; 65,2 dan 60,5 kali dengan nilai persen proteksi sebesar 32,28; 78,48 dan 80,03 %. Aktivitas analgetik kuat hanya ditunjukkan oleh fraksi etil asetat dan fraksi air dosis 50, 100 dan 200 mg/kg. Sediaan fraksi etil asetat memiliki nilai 136,5; 147,5 dan 128,75 detik dengan persen peningkatan 59,01; 55,4 dan 74,3 %. Sedangkan pada fraksi air memiliki nilai 153; 144,75 dan 146 detik dengan persen peningkatan 57,39; 66,77 dan 71,47 % yang berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang hanya membutuhkan waktu merespon panas sebesar 107 detik dengan nilai persen peningkatan waktu respon hewan rata-rata sebesar 20,65 % ($P < 0,05$). Berdasarkan pengujian aktivitas analgetika dapat dinyatakan fraksi yang terbaik sebagai obat pereda nyeri adalah fraksi etil asetat terutama dosis 200 mg/kgbb.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada DRPM Kemenristek Dikti yang telah mendanai penelitian ini, serta Dekan Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran dan Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut karena telah

memberikan dukungan yang optimal hingga selesainya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Aliya NH, Jutty Levita, E. D. and A. S. (2011) 'Analyzing the Interaction of Shellegueain A: A Bioactive Compound of Pakis Tangkur (*Selliguea feei* or *Polypodium feei*) to Cyclooxygenase Enzyme by Molecular Docking', 23(7), pp. 3093–3096.
- Baek N I., Chung MS., Shamon L., Kardono L B S., Tsauri S., Padmawinata K., Pezzuto JM., Soejarto D D., and K. A. D. (1993) 'Selligueain A , A Novel Highly Sweet Proanthocyanidin', 56(9), pp. 1532–1538.
- Fan, S., Ali, N. A. and Basri, D. F. (2014) 'Evaluation of Analgesic Activity of the Methanol Extract from the Galls of *Quercus infectoria* (Olivier) in Rats', 2014.
- Farrar, F. C. and Darnell, L. (2017) 'Pharmacologic Interventions for Pain Management', *Critical Care Nursing Clinics of NA*. Elsevier Inc, 29(4), pp. 427–447. doi: 10.1016/j.cnc.2017.08.004.
- Ferreira, J. *et al.* (2011) 'Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activities of *Agrimonia eupatoria* L. on in vivo models',.
- Gilman, A.G., Rall, T.W. & Nies, A. S., Taylor, P. (2012) *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Jr, W. A. V., Vicentini, F. T. M. C. and Baracat, M. M. (2012) *Flavonoids as Anti-Inflammatory and Analgesic Drugs: Mechanisms of Action and Perspectives in the Development of Pharmaceutical Forms*. 1st edn, *Studies in Natural Products*

- Chemistry*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-53836-9.00026-8.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. & Trevor, A. J. (2012) *Basic & Clinical Pharmacology*. Twelfth edit. Edited by Bertram. G. Katzung. New York: McGraw-Hill. Available at: https://www.academia.edu/35509985/Basic_and_Clinical_Pharmacology_Katzung_Masters_and_Trevor_pdf.
- Kumar, S. and Pandey, A. K. (2013) 'Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview', *The Scientific World Journal*, 2013.
- Kurniati, N. F., Suwandi, D. W. and Yuniati, S. (2018) 'Aktivitas Mukolitik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Kemangi dan Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah Mukolitik Activity of Combination of Ethanol Extract of Basil Leaves and Ethanol Extract of Red Betel Leaves', 5(March), pp. 7–13.
- Mansourabadi, A. H., Sadeghi, H. M. and Razavi, N. (2018) 'Anti-inflammatory and Analgesic Properties of Salvigenin, *Salvia officinalis* Anti-inflammatory and Analgesic Properties of Salvigenin, *Salvia officinalis* Flavonoid Extracted', (January 2015).
- Retty Handayani, Ardi Rustamsyah, Farid Perdana, Setiady Ihsan, D. W. S. (2017) 'Studi pendahuluan fitokimia tanaman koleksi arboretum legok pulus garut', 4(42), pp. 103–107.
- Sayah, K. *et al.* (2017) 'South African Journal of Botany In vivo anti-inflammatory and analgesic activities of *Cistus salviifolius* (L.) and *Cistus monspeliensis* (L.) aqueous extracts', *South African Journal of Botany*. SAAB, 113, pp. 160–163. doi: 10.1016/j.sajb.2017.08.015.
- Sengupta, R., Sheorey, S. D. and Hinge, M. A. (2012) 'Analgesic and anti-inflammatory plants: An updated review', 12(December), pp. 114–117.
- Sengupta, R., Sheorey, S. D. and Hinge, M. A. (2015) 'Analgesic and anti-inflammatory plants: An updated review Analgesic And Anti-Inflammatory Plants: An Updated Review', (January 2012).
- Soliman, G. A. (2011) 'Anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of some desert plants', *Journal of Saudi Chemical Society*. King Saud University, 15(4), pp. 367–373. doi: 10.1016/j.jscs.2011.02.004.
- Subarnas, A. and Wagner, H. (2000) 'Analgesic and anti-inflammatory activity of the proanthocyanidin shelleaguein A from *Polypodium feei* METT', *Phytomedicine*. Urban & Fischer Verlag, 7(5), pp. 401–405. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80061-6.
- Suwandi, D. W. *et al.* (2018) 'Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Antihyperuricemia Activity Of Ethanol Extract And Guava Leaf Fractions In Swiss Webster Male Fraksi-Fraksi Daun Jambu Mawar Pada Mencit', pp. 35–44.
- Xiao, X. *et al.* (2016) 'Natural flavonoids as promising analgesic candidates: a systematic review'. doi: 10.1002/cbdv.201600060.
- Yang, X. *et al.* (2017) 'PT US CR', *Chinese Herbal Medicines*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.chmed.2017.12.008.